

29.9.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 3月10日

出願番号  
Application Number: 特願2004-068186

[ST. 10/C]: [JP2004-068186]

出願人  
Applicant(s): エーザイ株式会社

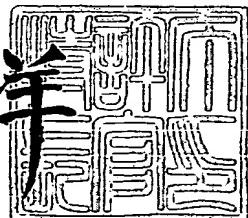
PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月 5日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋



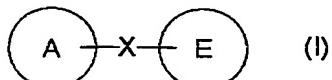
**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** EP04EE0301  
**【提出日】** 平成16年 3月10日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** C07D213/00  
                   C07D215/00  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県つくば市吾妻3-15-8-402  
   **【氏名】** 中本 和孝  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県牛久市栄町6-7-4  
   **【氏名】** 塚田 格  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県つくば市松代2-9-9  
   **【氏名】** 田中 圭悟  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県つくば市東光台2-9-10  
   **【氏名】** 松倉 正幸  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県牛久市神谷2-4-8  
   **【氏名】** 羽田 融  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県つくば市天久保2-23-5-204  
   **【氏名】** 井上 諭  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県つくば市谷田部1077-140  
   **【氏名】** 上田 教博  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県牛久市さくら台2-26-8  
   **【氏名】** 阿部 信也  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県つくば市松代2-20-6  
   **【氏名】** 畑 桂  
**【発明者】**  
   **【住所又は居所】** 茨城県つくば市小野川7-27  
   **【氏名】** 渡邊 直彰  
**【特許出願人】**  
   **【識別番号】** 000000217  
   **【住所又は居所】** 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
   **【氏名又は名称】** エーザイ株式会社  
   **【代表者】** 内藤 晴夫  
**【手数料の表示】**  
   **【予納台帳番号】** 004983  
   **【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
   **【物件名】** 特許請求の範囲 1  
   **【物件名】** 明細書 1  
   **【物件名】** 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

式

【化1】



[式中、Aは、少なくとも1つの窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基を意味する；Xは、式-NH-C(=Y)-(-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-(-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Z)-(-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-(-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>-(-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基または式-Z-CH<sub>2</sub>-(-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基を意味する；

Yは、酸素原子、硫黄原子またはNR<sup>Y</sup>（ここでR<sup>Y</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

Zは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

nは、0ないし3の整数を意味する；

Eは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、Aは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する；

[置換基群a-1]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキリデンC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルコキシ基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールオキシ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニルチオ基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルチオ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルチオ基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールチオ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ基、モノ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、モノ-5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル-N-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル-N-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル-N-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール-N-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-N-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-N-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-N-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル基および式-C(=N-R<sup>a1</sup>)R<sup>a2</sup>で表される基（式中、R<sup>a1</sup>は、水酸基またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基を意味する；R<sup>a2</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基を意味する。）；

[置換基群a-2]

C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC

1～6 アルキル基、C<sub>6</sub>～10 アリールC<sub>1</sub>～6 アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6 アルキル基、C<sub>1</sub>～6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>～6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>～6 アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>～8 シクロアルコキシ基、C<sub>6</sub>～10 アリールオキシ基、C<sub>3</sub>～8 シクロアルキルC<sub>1</sub>～6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>～10 アリールC<sub>1</sub>～6 アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>～6 アルキルチオ基、C<sub>2</sub>～6 アルケニルチオ基、C<sub>2</sub>～6 アルキニルチオ基、C<sub>3</sub>～8 シクロアルキルチオ基、C<sub>6</sub>～10 アリールチオ基、C<sub>3</sub>～8 シクロアルキルC<sub>1</sub>～6 アルキルチオ基、C<sub>6</sub>～10 アリールC<sub>1</sub>～6 アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6 アルキルチオ基、モノ～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、モノ～C<sub>2</sub>～6 アルケニルアミノ基、モノ～C<sub>2</sub>～6 アルキニルアミノ基、モノ～C<sub>3</sub>～8 シクロアルキルアミノ基、モノ～C<sub>6</sub>～10 アリールアミノ基、モノ～C<sub>3</sub>～8 シクロアルキルC<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、モノ～C<sub>6</sub>～10 アリールC<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、モノ～5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、ジ～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、N～C<sub>2</sub>～6 アルケニル～N～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、N～C<sub>2</sub>～6 アルキニル～N～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、N～C<sub>3</sub>～8 シクロアルキル～N～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、N～C<sub>6</sub>～10 アリール～N～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、N～C<sub>3</sub>～8 シクロアルキルC<sub>1</sub>～6 アルキル～N～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、N～C<sub>6</sub>～10 アリールC<sub>1</sub>～6 アルキル～N～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基およびN～5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6 アルキル～N～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基；

ただし、置換基群a～2に記載の各基は、以下の置換基群bから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群b]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、C<sub>1</sub>～6 アルキル基、C<sub>3</sub>～8 シクロアルキル基、C<sub>6</sub>～10 アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>1</sub>～6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>～10 アリールオキシ基、5～10員ヘテロ環オキシ基、C<sub>1</sub>～6 アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>～6 アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>～6 アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、ジ～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいモノ～C<sub>6</sub>～10 アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよいN～C<sub>6</sub>～10 アリールC<sub>1</sub>～6 アルキル～N～C<sub>1</sub>～6 アルキルアミノ基]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗真菌剤。

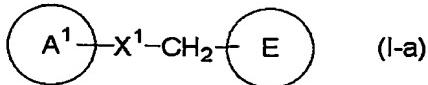
【請求項2】

Xが、式-NH-C(=Y)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基（式中、Yは、前記定義と同意義を意味する。）である請求項1記載の抗真菌剤。

【請求項3】

式

【化2】



[式中、A<sup>1</sup>は、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアゾリル基を意味する；

X<sup>1</sup>は、式-NH-C(=Y<sup>1</sup>)-で表される基または式-C(=Y<sup>1</sup>)-NH-で表される基を意味する；

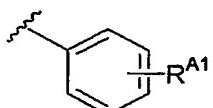
Y<sup>1</sup>は、酸素原子、硫黄原子またはNR<sup>Y</sup><sup>1</sup>（ここでR<sup>Y</sup><sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～6 アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

Eは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、A<sup>1</sup>は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。]で表される化合物

[ただし、(1) Eが、式

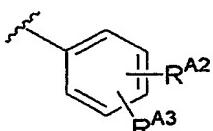
【化3】



(式中、R<sup>A</sup>1は、ハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。)で表される基である化合物、

(2) Eが、式

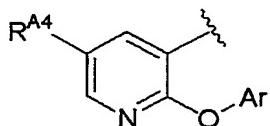
【化4】



(式中、R<sup>A</sup>2は、ハロゲン原子またはメトキシ基を意味する；R<sup>A</sup>3は、カルボキシル基を有するC<sub>1</sub>-6アルキル基、カルボキシル基を有するC<sub>3</sub>-8シクロアルキル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。)で表される基である化合物および

(3) A<sup>1</sup>が、式

【化5】



(式中、R<sup>A</sup>4は、水素原子またはハロゲン原子を意味する；Arは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基またはC<sub>1</sub>-6アルコキシ基を1または2個有するフェニル基を意味する。)であり、かつX<sup>1</sup>が、式-C(=O)-NH-で表される基である化合物を除く。]もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項4】

A<sup>1</sup>が、3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基（ただし、A<sup>1</sup>は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項5】

A<sup>1</sup>が、3-ピリジル基または6-キノリル基（ただし、A<sup>1</sup>は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【置換基群c-1】

ハロゲン原子、アミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>2</sub>-6アルケニル基、C<sub>2</sub>-6アルキニル基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル基、C<sub>6</sub>-10アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、

モノーC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、モノーC<sub>2</sub>—6 アルケニルアミノ基、モノーC<sub>2</sub>—6 アルキニルアミノ基、モノーC<sub>3</sub>—8 シクロアルキルアミノ基、モノーC<sub>6</sub>—10 アリールアミノ基、モノーC<sub>3</sub>—8 シクロアルキルC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、モノーC<sub>6</sub>—10 アリールC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、モノー5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>—6 アルキルカルボニル基および式-C(=N-OH)R<sup>a</sup><sup>2</sup>で表される基(式中、R<sup>a</sup><sup>2</sup>は、前記定義と同意義を意味する。)；

[置換基群c-2]

C<sub>1</sub>—6 アルキル基、C<sub>2</sub>—6 アルケニル基、C<sub>2</sub>—6 アルキニル基、C<sub>3</sub>—8 シクロアルキル基、C<sub>6</sub>—10 アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>—8 シクロアルキルC<sub>1</sub>—6 アルキル基、C<sub>6</sub>—10 アリールC<sub>1</sub>—6 アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>—6 アルキル基、C<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>—6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>—6 アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>—8 シクロアルキルC<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>—10 アリールC<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、モノーC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、モノーC<sub>2</sub>—6 アルケニルアミノ基、モノーC<sub>2</sub>—6 アルキニルアミノ基、モノーC<sub>3</sub>—8 シクロアルキルアミノ基、モノーC<sub>6</sub>—10 アリールアミノ基、モノーC<sub>3</sub>—8 シクロアルキルC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基およびモノー5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基；

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

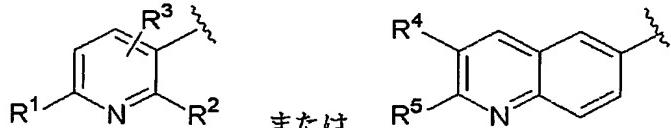
[置換基群d]

ハログン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、モノーC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、ジーC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいモノーC<sub>6</sub>—10 アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよいN—C<sub>6</sub>—10 アリールC<sub>1</sub>—6 アルキル-N—C<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基

【請求項6】

A<sup>1</sup>が、式

【化6】

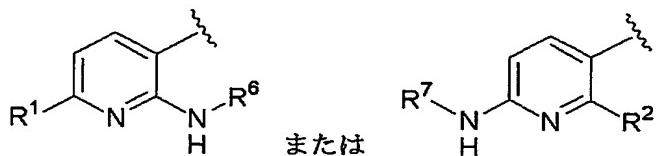


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ同一または異なって、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を意味する。]で表される基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項7】

A<sup>1</sup>が、式

【化7】



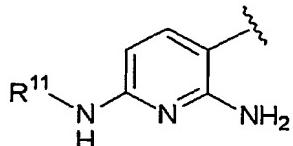
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>—6 アルキル基、C<sub>3</sub>—8 シクロアルキル基または式-CH<sub>n</sub>R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-R<sup>9</sup>で表される基(式中、R<sup>8</sup>は、水素原子、カルボキシル基またはC<sub>1</sub>—6 アルコキシカルボニル基を意味する；R<sup>9</sup>は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、C<sub>3</sub>—8 シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、テトラヒドロフリル基、C<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>—6 アルコキシカルボニル基、モノーC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、ジーC<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基、前記置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフ

エニル基、アミノ基を1個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10アリールアミノ基またはアミノ基を1個有していてもよいN-C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基を意味する；n1は、0ないし3の整数を意味する。)を意味する。]で表される基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項8】

A<sup>1</sup>が、式

## 【化8】

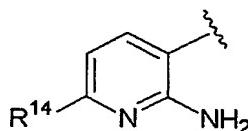


(式中、R<sup>1</sup><sup>1</sup>は、水素原子または式-C<sub>n</sub>H<sub>n</sub>R<sup>1</sup><sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>2-R<sup>1</sup><sup>3</sup>で表される基(式中、R<sup>1</sup><sup>2</sup>は、水素原子またはカルボキシル基を意味する；R<sup>1</sup><sup>3</sup>は、カルボキシル基または前記置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基を意味する；n2は、0ないし3の整数を意味する。)を意味する。)で表される基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項9】

A<sup>1</sup>が、式

## 【化9】



(式中、R<sup>1</sup><sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基を1個有するC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。)で表される基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項10】

A<sup>1</sup>が、6-キノリル基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項11】

A<sup>1</sup>が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基(ただし、A<sup>1</sup>は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項12】

A<sup>1</sup>が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項13】

A<sup>1</sup>が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項14】

A<sup>1</sup>が、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である請求項3記載の化合物もし

くはその塩またはそれらの水和物。

**【請求項15】**

X<sup>1</sup>が、式—C(=O)—NH—で表される基または式—NH—C(=O)—で表される基である請求項3～14いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

**【請求項16】**

X<sup>1</sup>が、式—C(=O)—NH—で表される基である請求項3～14いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

**【請求項17】**

Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。）である請求項3～16いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

**【請求項18】**

Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、以下の置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。）である請求項3～16いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

**[置換基群e-1]**

ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>2</sub>～6アルケニル基、C<sub>2</sub>～6アルキニル基、C<sub>6</sub>～10アリール基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキルC<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキリデンC<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>2</sub>～6アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>～6アルキニルオキシ基、C<sub>6</sub>～10アリールオキシ基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキルC<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>6</sub>～10アリールチオ基、C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルキルチオ基、モノ-C<sub>6</sub>～10アリールアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>～10アリール-N-C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基およびN-C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルキル-N-C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基；

**[置換基群e-2]**

C<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>2</sub>～6アルケニル基、C<sub>2</sub>～6アルキニル基、C<sub>6</sub>～10アリール基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキルC<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>2</sub>～6アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>～6アルキニルオキシ基、C<sub>6</sub>～10アリールオキシ基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキルC<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>6</sub>～10アリールチオ基、C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルキルチオ基、モノ-C<sub>6</sub>～10アリールアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>～10アリール-N-C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基およびN-C<sub>6</sub>～10アリールC<sub>1</sub>～6アルキル-N-C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基；ただし、置換基群e-2に記載の各基は、以下の置換基群fから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

**[置換基群f]**

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基、C<sub>6</sub>～10アリールオキシ基、5～10員ヘテロ環オキシ基、C<sub>1</sub>～6アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>～6アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>～6アルキルスルホニル基、モノ-C<sub>6</sub>～10アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基

**【請求項19】**

Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、以下の置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である請求項3～16いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

**[置換基群g-1]**

C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、フェニルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、フリルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、チエニルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、ベンゾフリルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、ベンゾチエニルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、フェノキシ基、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、フェニルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、フリルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、チエニルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基およびピリジルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基；

[置換基群g-2]

C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、フェニルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、フリルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、チエニルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、ベンゾフリルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、ベンゾチエニルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、フェノキシ基、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、フェニルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、フリルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、チエニルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基およびピリジルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基；

ただし、置換基群g-2に記載の各基は、以下の置換基群hから選ばれる置換基を1個有する；

[置換基群h]

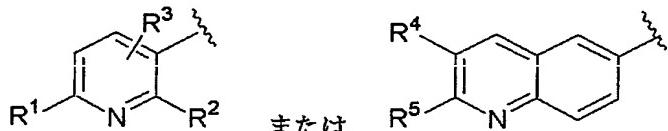
ハロゲン原子、水酸基、シアノ基およびC<sub>1</sub> - 6 アルキル基

【請求項20】

Eが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である請求項3～16いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項21】

X<sup>1</sup>が、式-C(=O)-NH-で表される基であり、かつA<sup>1</sup>が式  
【化10】

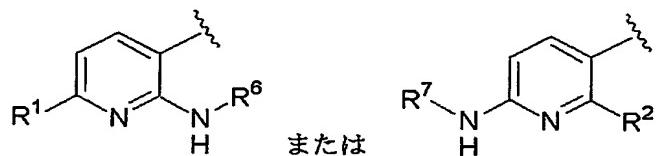


（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつEが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、前記置換基群g-1またはg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項22】

A<sup>1</sup>が、式

【化11】

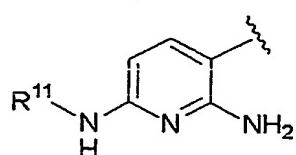


（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表される基である請求項21記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項23】

A<sup>1</sup>が、式

【化12】

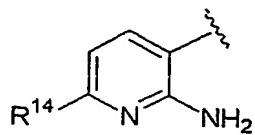


（式中、R<sup>11</sup>は、前記定義と同意義を意味する。）で表される基である請求項21記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項24】

A<sup>1</sup> が、式

## 【化13】



(式中、R<sup>1-4</sup>は、前記定義と同意義を意味する。)で表される基である請求項21記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項25】

A<sup>1</sup> が、6-キノリル基である請求項21記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項26】

A<sup>1</sup> が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基である請求項21記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

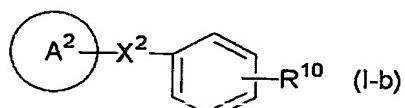
## 【請求項27】

A<sup>1</sup> が、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である請求項21記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項28】

式

## 【化14】



[式中、A<sup>2</sup> は、6-キノリル基、4-キナゾリニル基またはアミノ基を有していてよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基を意味する；

X<sup>2</sup> は、式-O-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-S-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=O)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基または式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する；

R<sup>1-0</sup> は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基またはC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項29】

X<sup>2</sup> が、式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基または式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基である請求項28記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項30】

請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

## 【請求項31】

請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤。

## 【請求項32】

請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を治療する方法。

## 【請求項33】

抗真菌剤の製造のための請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

## 【請求項34】

請求項1記載の抗真菌剤の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を治療する方法。

**【書類名】明細書**

**【発明の名称】ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤に関する。

**【背景技術】**

**【0002】**

近年、高度な化学療法等による免疫機能の低下した患者や高齢者が増加しているため、日和見感染の対策は益々重要性を増してきている。異なる弱毒菌による日和見感染が次々と起こっている事実が示すように、患者の抵抗力が低下するような基礎疾患がある限り感染症の問題は後を絶たない。従って、近い将来確実に訪れる高齢化社会においては、耐性菌の問題を含めた新たな感染症対策が重要な課題の一つとなることが見込まれている。

抗真菌剤の分野では、従来、例えば深在性の真菌症の治療にはポリエン系のアムホテリシンBやアゾール系のフルコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール等が開発されてきた。すでに上市されている既存薬には類似したメカニズムの薬剤が多く、現在ではアゾール耐性菌等の出現が問題となっている。

近年、新規メカニズムの1, 3- $\beta$ -グルカン合成酵素阻害剤として天然物由来の環状ヘキサペプチド型のカスボファンジンやミカファンジン等が開発されてきているが、これらの薬剤には注射剤しかないことから、抗真菌剤としてはまだ充分ではない。

このように既存の抗真菌剤では充分とはいえない状況にあり、新規なメカニズムに基づく安全性の高い薬剤の開発が切望されている。

かかる新規なメカニズムに基づく抗真菌剤に関する先行技術として、特許文献1がある。

特許文献1には、細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症・進展・持続に対して効果を示すヘテロ環化合物が記載されている。しかしながら、特許文献1に開示されている化合物群は2-ベンジルピリジンを共通構造として有しており、本発明に係る化合物とは構造上明らかに異なっている。さらに、特許文献1に開示されている化合物群はin vitroにおいて活性を示すものの、体内で容易に代謝を受ける等の問題点を抱えている。

また、ヘテロ環化合物(I)に構造上最も近似する先行技術として、特許文献2ないし6がある。特許文献2には、農薬とくに殺虫剤、ダニ駆除剤または線虫撲滅剤としての効果を有するN-(4-ピリジル)カルボキサミド誘導体が記載されており、特許文献3ないし6には、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害作用を有する2-アリールオキシニコチンアミド誘導体が記載されている。しかしながら、特許文献2ないし6には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献2ないし6に開示された化合物の、ヒト真菌症において一般的な菌種であるカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス等に対する抗真菌作用は一切開示されていない。

**【特許文献1】国際公開第02/04626号パンフレット**

**【特許文献2】米国特許第5852042号明細書**

**【特許文献3】欧州特許出願公開第1229034号明細書**

**【特許文献4】国際公開第02/060875号パンフレット**

**【特許文献5】国際公開第02/060896号パンフレット**

**【特許文献6】国際公開第03/068232号パンフレット**

**【発明の開示】**

**【発明が解決しようとする課題】**

**【0003】**

本発明の目的は、従来の抗真菌剤にはない優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤を提供することにある。

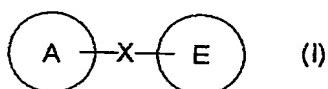
**【課題を解決するための手段】**

## 【0004】

本発明者らは、上記事情に鑑み銳意研究を重ねた結果、下記式（I）

## 【0005】

## 【化1】



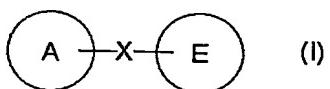
で表される、リンカーXを介してヘテロ環式基Aおよびヘテロ環式基またはフェニル基Eが結合していることを化学構造上の特徴とする新規なヘテロ環含有化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れた抗真菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

## 〔1〕式

## 【0006】

## 【化2】



## 【0007】

〔式中、Aは、少なくとも1つの窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基を意味する；Xは、式-NH-C(=Y)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基または式-Z-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基を意味する；Yは、酸素原子、硫黄原子またはNR<sup>Y</sup>（ここでR<sup>Y</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する。〕を意味する；

Zは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

nは、0ないし3の整数を意味する；

Eは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、Aは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する；

## 〔置換基群a-1〕

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルコキシ基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールオキシ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニルチオ基、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルチオ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルチオ基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールチオ基、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ基、モノ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、モノ-5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アル

ケニル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6 アルキニル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル基および式-C (=N-R<sup>a1</sup>) R<sup>a2</sup> で表される基（式中、R<sup>a1</sup>は、水酸基またはC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基を意味する；R<sup>a2</sup>は、C<sub>1</sub>-6 アルキル基を意味する。）；

[置換基群a-2]

C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルチオ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルチオ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリールチオ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6 アルケニル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6 アルキニル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基およびN-5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基；

ただし、置換基群a-2に記載の各基は、以下の置換基群bから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群b]

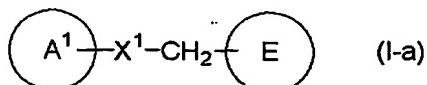
ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、5~10員ヘテロ環オキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよいN-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗真菌剤；

[2] Xが、式-NH-C (=Y) -CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C (=Y) -NH-C H<sub>2</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基（式中、Yは、前記定義と同意義を意味する。）である[1]記載の抗真菌剤；

[3] 式

【0008】

## 【化3】



## 【0009】

[式中、A<sup>1</sup>は、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、インキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基を意味する；

X<sup>1</sup>は、式-NH-C(=Y<sup>1</sup>)-で表される基または式-C(=Y<sup>1</sup>)-NH-で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、酸素原子、硫黄原子またはNR<sup>Y1</sup>（ここでR<sup>Y1</sup>は、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

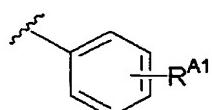
Eは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、A<sup>1</sup>は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。]で表される化合物

[ただし、(1) Eが、式

## 【0010】

## 【化4】



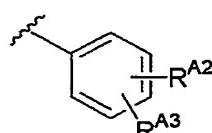
## 【0011】

(式中、R<sup>A1</sup>は、ハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。)で表される基である化合物、

(2) Eが、式

## 【0012】

## 【化5】



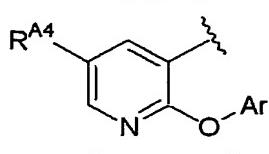
## 【0013】

(式中、R<sup>A2</sup>は、ハロゲン原子またはメトキシ基を意味する；R<sup>A3</sup>は、カルボキシル基を有するC<sub>1</sub>-6アルキル基、カルボキシル基を有するC<sub>3</sub>-8シクロアルキル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。)で表される基である化合物および

(3) A<sup>1</sup>が、式

## 【0014】

## 【化6】



## 【0015】

(式中、 $R^A$ <sup>4</sup> は、水素原子またはハロゲン原子を意味する； $A_r$  は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基または $C_{1-6}$  アルコキシ基を1または2個有するフェニル基を意味する。) であり、かつ $X^1$  が、式—C(=O)—NH—で表される基である化合物を除く。] もしくはその塩またはそれらの水和物；

[4]  $A^1$  が、3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基（ただし、 $A^1$  は、前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）である [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[5]  $A^1$  が、3-ピリジル基または6-キノリル基（ただし、 $A^1$  は、以下の置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）である [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[置換基群 c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基および式—C(=N-OH) $R^a$ <sup>2</sup> で表される基（式中、 $R^a$ <sup>2</sup> は、前記定義と同意義を意味する。）；

[置換基群 c-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基およびモノ-5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基；

ただし、置換基群 c-2 に記載の各基は、以下の置換基群 d から選ばれる置換基を1ないし3個有する；

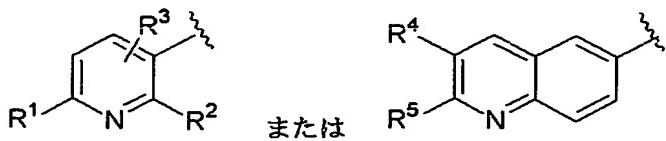
[置換基群 d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいモノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよいN- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基

[6]  $A^1$  が、式

【0016】

【化7】



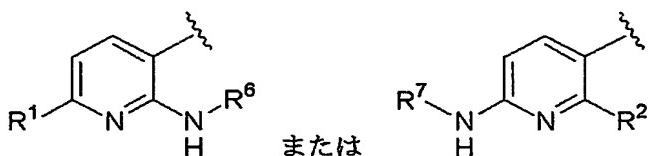
## 【0017】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、それぞれ同一または異なって、前記置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を意味する。] で表される基である [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[7] A<sup>1</sup> が、式

【0018】

【化8】



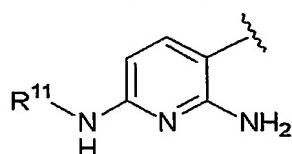
## 【0019】

[式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ前記定義と同意義を意味する； R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、それぞれ同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基または式-CH<sub>n</sub>R<sup>8</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-R<sup>9</sup> で表される基（式中、R<sup>8</sup> は、水素原子、カルボキシル基またはC<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基を意味する； R<sup>9</sup> は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、テトラヒドロフリル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、前記置換基群 d から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基、アミノ基を1個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基またはアミノ基を1個有していてもよいN-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基を意味する； n は、0ないし3の整数を意味する。）を意味する。] で表される基である [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[8] A<sup>1</sup> が、式

【0020】

【化9】



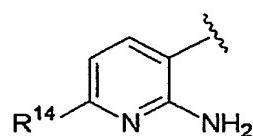
## 【0021】

(式中、R<sup>1</sup><sup>1</sup> は、水素原子または式-CH<sub>n</sub>R<sup>1</sup><sup>2</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>n-2</sub>-R<sup>1</sup><sup>3</sup> で表される基（式中、R<sup>1</sup><sup>2</sup> は、水素原子またはカルボキシル基を意味する； R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、カルボキシル基または前記置換基群 d から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基を意味する； n は、0ないし3の整数を意味する。）を意味する。) で表される基である [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[9] A<sup>1</sup> が、式

【0022】

【化10】



## 【0023】

(式中、R<sup>1</sup><sup>4</sup> は、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基を1個有する C<sub>1</sub>-6 アルキル基を意味する。) で表される基である [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[10] A<sup>1</sup> が、6-キノリル基である [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれら

の水和物；

[11] A<sup>1</sup> が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基（ただし、A<sup>1</sup> は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい）である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[12] A<sup>1</sup> が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[13] A<sup>1</sup> が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[14] A<sup>1</sup> が、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[15] X<sup>1</sup> が、式-C(=O)-NH-で表される基または式-NH-C(=O)-で表される基である〔3〕～〔14〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[16] X<sup>1</sup> が、式-C(=O)-NH-で表される基である〔3〕～〔14〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[17] Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。）である〔3〕～〔16〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[18] Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、以下の置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。）である〔3〕～〔16〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

#### 【置換基群e-1】

ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>2</sub>-6アルケニル基、C<sub>2</sub>-6アルキニル基、C<sub>6</sub>-10アリール基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキリデンC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6アルキニルオキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールチオ基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキルチオ基、モノ-C<sub>6</sub>-10アリールアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10アリール-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基およびN-C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基；

#### 【置換基群e-2】

C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>2</sub>-6アルケニル基、C<sub>2</sub>-6アルキニル基、C<sub>6</sub>-10アリール基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6アルキニルオキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールチオ基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキルチオ基、モノ-C<sub>6</sub>-10アリールアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10アリール-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基およびN-C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基；

よりN-C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基；  
ただし、置換基群e-2に記載の各基は、以下の置換基群fから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

## [置換基群f]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールオキシ基、5~10員ヘテロ環オキシ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル基、モノ-C<sub>6</sub>-10アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基

[19] Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、以下の置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である〔3〕～〔16〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

## [置換基群g-1]

C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル基、フェニルC<sub>1</sub>-6アルキル基、フリルC<sub>1</sub>-6アルキル基、チエニルC<sub>1</sub>-6アルキル基、ベンゾフリルC<sub>1</sub>-6アルキル基、ベンゾチエニルC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、フェノキシ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、フェニルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、フリルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、チエニルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基およびピリジルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基；

## [置換基群g-2]

C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル基、フェニルC<sub>1</sub>-6アルキル基、フリルC<sub>1</sub>-6アルキル基、チエニルC<sub>1</sub>-6アルキル基、ベンゾフリルC<sub>1</sub>-6アルキル基、ベンゾチエニルC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、フェノキシ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、フェニルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、フリルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、チエニルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基およびピリジルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基；

ただし、置換基群g-2に記載の各基は、以下の置換基群hから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

## [置換基群h]

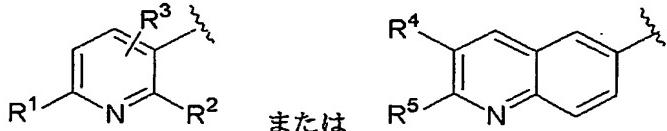
ハロゲン原子、水酸基、シアノ基およびC<sub>1</sub>-6アルキル基

[20] Eが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である〔3〕～〔16〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[21] X<sup>1</sup>が、式-C(=O)-NH-で表される基であり、かつA<sup>1</sup>が式

【0024】

【化11】



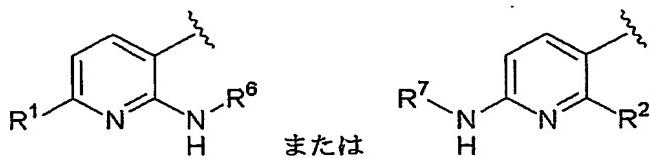
【0025】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基であり、かつEが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは、前記置換基群g-1またはg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[22] A<sup>1</sup>が、式

【0026】

## 【化12】



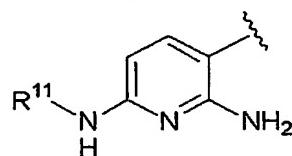
## 【0027】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。) で表される基である〔21〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔23〕A<sup>1</sup> が、式

## 【0028】

## 【化13】

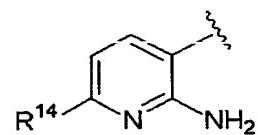


(式中、R<sup>1</sup> は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基である〔21〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔24〕A<sup>1</sup> が、式

## 【0029】

## 【化14】



## 【0030】

(式中、R<sup>1</sup> は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基である〔21〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔25〕A<sup>1</sup> が、6-キノリル基である〔21〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

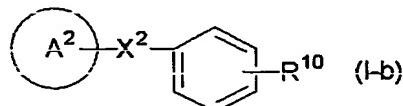
〔26〕A<sup>1</sup> が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基である〔21〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔27〕A<sup>1</sup> が、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である〔21〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔28〕式

## 【0031】

## 【化15】



## 【0032】

[式中、A<sup>2</sup> は、6-キノリル基、4-キナゾリニル基またはアミノ基を有していてよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基を意味する；

X<sup>2</sup> は、式-O-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-S-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=O)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基または式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する；

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル基、C<sub>6</sub>-<sub>1</sub> アリールオキシ基またはC<sub>6</sub>-<sub>1</sub> アリールC<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルコキシ基を意味する。] で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水

和物；

[29]  $X^2$  が、式—N H—C H<sub>2</sub>—で表される基または式—C H<sub>2</sub>—N H—で表される基である [28] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[30] [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物；

[31] [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤；

[32] [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を治療する方法；

[33] 抗真菌剤の製造のための [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用および

[34] [1] 記載の抗真菌剤の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を治療する方法を提供する。

#### 【発明の効果】

##### 【0033】

本発明に係るヘテロ環化合物（I）もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れたGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性、抗アスペルギルス活性を示し、さらに、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防・治療剤として極めて有用である。

#### 【薬理試験例】

##### 【0034】

本発明化合物（I）の有用性を示すため、本発明化合物（I）の抗真菌活性について、1. GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、2. 抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性、3. マウスのカンジダ全身感染実験系での活性、4. アスペルギルス呼吸器感染実験系での活性を測定した。

##### 【0035】

#### 1. GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性

GPIアンカー蛋白質の細胞壁輸送シグナルとして知られているCWP2カルボキシ末端配列（Van Der Vaat JM et al, J. Bacteriol., 177:3104-3110, 1995）を付加したセファロスポリナーゼを用い、GPIアンカー蛋白質輸送過程を反映したレポータ系を構築した。そして構築したレポータ系を用い、本発明化合物がGPIアンカー蛋白質の輸送過程を阻害する活性を測定した。

#### (1). レポータ遺伝子の構築

EN01プロモーター+分泌シグナル+リゾチーム遺伝子を含むプラスミドpESH (Ichikawa K et al, Biosci. Biotech. Biochem., 57(10), 1686-1690, 1993) を鋳型とし、配列番号1及び配列番号2に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、プロモータ配列・分泌シグナル部分を含むDNAをPCRにより増幅して、pUC19のBamHI-NotI siteにサブクローニングした(a)。また、C. freundii染色体DNAを鋳型にし、配列番号3及び配列番号4に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、セファロスポリナーゼ遺伝子をPCR増幅し、pUC19のNspV-XbaI siteにサブクローニングした(b)。同様にS. cerevisiae染色体DNAを鋳型にし、配列番号5及び配列番号6に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、CWP2遺伝子PCR増幅し、pUC19のXbaI-HindIII siteにサブクローニングした(c)。更に、pYES2 (INVITROGEN) を鋳型に、配列番号7及び配列番号8に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとしてCYC1ターミネーターをPCR増幅し、pUC19のNotI-KpnI siteサブクローニングした(d)。

(a)を挿入したプラスミドのBamHI-SalI切断部分にpESHのBamHI-SalI断片を挿入し、EN01プロモーター全長+分泌シグナル部分を作製後、NspV-HindIII切断部分にNspV-XbaIで切り出したセファロスポリナーゼ遺伝子(b)およびXbaI-HindIIIで切り出したCWP2遺伝子(c)を挿入した。次いで、EcoRI-HindIIIで切り出し、インテグレーション用ベクター-pRS306 (Sikorski RS et al, Genetics. 122(1):19-27, 1989) に挿入後、HindIII-KpnI切断部

分にCYC1ターミネーター(d)を挿入して、pRCW63Tを作製した。

### 【0036】

#### (2). レポータ遺伝子のS. cerevisiaeへの導入

S. cerevisiae G2-10株を、10 mlのYPD培地にて30℃で振とう培養し、対数増殖後期(2~5 x 10<sup>7</sup> cells/ml)の時点で集菌した。滅菌水で洗浄後、YEASTMAKERTM Yeast Transformation System(Clontech)を用いた酢酸リチウム法(YEASTMAKERTM Yeast Transformation System UserManualに記載)によって(1)で作製したpRCW63Tを導入した。pRCW63TはApaIでURA3遺伝子を切断したものを用いた。SD(Ura-)培地で30℃、3日間培養後、増殖したコロニーをYPD培地で培養した。

セファロスポリナーゼ活性の局在を確認したところ、活性は主として細胞壁に局在し、CWP2のC端配列が細胞壁への輸送シグナルとして働いていることが確認された。

### 【0037】

#### (3). レポータ系によるGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性の測定

pRCW63Tを導入したS. cerevisiae (S. cerevisiae CW63株)を用いて、化合物のスクリーニングを行った。

YPD液体培地に30℃、48時間静置培養後、YPD液体培地で100倍希釀した菌液(3~5 x 10<sup>5</sup> cells/ml) 75 μl/wellを、被検化合物希釀液25 μl/wellが入ったV底96 wellプレートに接種し、30℃で48時間静置培養した。プレートを遠心後、上清25 μlを96 well平底プレートにサンプリングし、培養上清画分とした。

沈殿した菌を懸濁し、2.4Mソルビトールで調整したザイモリエース(生化学工業)溶液75 μl/wellを加え、30℃、1時間作用させた。プレートを遠心後、上清10 μlを96 well平底プレートにサンプリングし、15 μlのリン酸バッファーを加え、細胞壁画分とした。

プールしたサンプルに200 μMニトロセフイン溶液を加え、一定時間後にクエン酸バッファーで反応停止後、490 nmの吸光度を測定することにより、培地および細胞壁画分中のセファロスポリナーゼ活性を測定した。培養上清画分中のセファロスポリナーゼ活性を上昇させる、あるいは細胞壁画分中のセファロスポリナーゼ活性を減少させる化合物を、GPIアンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害する化合物とした。

また、被検化合物存在下での菌の増殖は、肉眼による観察で判定した。

### 【0038】

#### 2. 抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性

##### (1). 菌液の調整

C. albicans E81022株は、サブローデキストロース液体培地(SDB)に30℃、48時間静置培養した菌液を1.3倍濃度のSDBで10000倍希釀し、1~2 x 10<sup>4</sup> cells/mlの菌液に調整した。A. fumigatus Tsukuba株は、-80℃凍結保存株を1.3倍濃度のSDBで1000倍希釀し、2~3 x 10<sup>3</sup> cells/mlの菌液に調整した。

##### (2). 薬剤希釀プレートの作製

U底96 wellプレートを用い、8検体/プレート(A~H)の検体希釀溶液を作製した。各プレートの3列目に滅菌蒸留水を240 μl、2および4~12列目に4%ジメチルスルホキシド溶液を125 μl分注した。秤量した検体をジメチルスルホキシドに溶解し、2.5~20 mg/mlの溶液を作製後、この溶液を準備したプレートの3列目に10 μl添加し、プレート上で10段階2倍階段希釀(溶液125 μl + 4%ジメチルスルホキシド溶液125 μl)した。この検体希釀溶液を25 μlづつMIC測定用のV底あるいは平底96 wellプレートに分注し、検体希釀プレートを作製した。

### 【0039】

#### (3). 菌液の接種および培養

(1)で調整した菌液を、(2)で作製した被検化合物希釀液25 μl/wellが入ったV底あるいは平底96 wellプレートに75 μl/well接種し、30~35℃で48時間、好気的に静置培養した。

##### (4). MIC測定

一見して、コントロールと比較して菌の増殖を明らかに抑制した最小濃度を最小発育阻

止濃度 (MIC) とした。

【0040】

1 および 2 に記載の測定法で、以下の実施例で合成した代表的な化合物について、GPI アンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性を測定した。その結果、表1ないし表3に示す通り、本発明化合物はGPIアンカー蛋白質輸送過程を阻害し、抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性を有することが明らかとなった。

【0041】

【表1】

実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
3	0.1	86	0.1	181	0.2
6	0.2	104	0.2	182	1.56
9	0.2	111	0.2	183	0.78
14	0.78	113	0.2	187	0.39
15	0.39	115	0.1	190	1.56
16	0.2	117	0.1	191	1.56
18	1.56	126	0.2	192	0.78
19	0.39	128	1.56	206	0.39
21	0.39	129	0.39	208	0.2
27	0.2	134	0.05	210	0.78
34	0.39	140	0.2	223	0.1
44	0.1	141	0.025	227	0.1
46	0.78	150	0.78	229	0.1
53	0.1	153	0.2	230	3.13
54	0.39	159	3.13	243	1.56
58	3.13	163	0.39	249	0.78
60	0.78	168	0.2	250	0.2
61	0.025	169	3.13	251	0.78
62	0.1	173	0.2	266	0.2
69	0.2	176	0.2		
76	0.1	177	0.2		

【0042】

【表2】

実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
3	0.2	76	0.2	177	0.39
6	0.39	86	0.2	181	0.78
9	0.78	104	0.2	182	3.13
14	0.39	111	0.78	187	1.56
15	1.56	113	0.78	190	0.78
16	0.2	115	0.1	191	3.13
18	6.25	117	0.1	192	3.13
19	1.56	126	0.2	206	0.78
21	0.78	129	0.78	208	0.39
27	0.78	134	0.05	210	1.56
34	0.2	140	0.2	223	0.2
44	0.1	141	0.05	227	0.39
46	1.56	150	1.56	229	0.39
53	0.1	153	1.56	230	3.13
54	0.39	159	3.13	243	1.56
58	3.13	163	0.39	249	3.13
60	1.56	168	0.78	250	0.78
61	0.39	169	3.13	251	3.13
62	0.39	173	1.56	266	0.78
69	0.1	176	0.78		

## 【0043】

【表3】

実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
3	0.2	69	1.56	177	1.56
6	1.56	76	1.56	181	1.56
9	1.56	86	6.25	183	6.25
14	0.78	104	0.78	187	6.25
15	0.78	111	1.56	190	6.25
16	0.2	113	1.56	191	6.25
19	1.56	117	0.39	192	6.25
21	0.78	126	1.56	208	3.13
27	1.56	129	1.56	210	1.56
34	6.25	134	0.78	223	1.56
44	1.56	140	0.78	229	3.13
53	0.78	141	0.78	230	6.25
54	6.25	159	6.25	250	6.25
58	6.25	163	3.13	251	3.13
60	1.56	168	3.13	266	3.13
61	0.78	173	3.13		
62	0.78	176	3.13		

## 【0044】

## 3. マウスのカンジダ全身感染実験系

## (1). 接種菌液の調整

C. albicans E81022株を、サブローデキストロース寒天培地 (SDA) に30℃、48時間静置培養し、回収した菌体を滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて菌数を数え、 $2 \times 10^7 \text{ cells/ml}$ となるように滅菌生理食塩水で希釈したものを受けた。

## (2). 感染

接種菌液0.2 mlを4.5～5.5週齢の雌性ICR系マウス尾静脈へ接種した ( $4 \times 10^6 \text{ cells/mouse}$ )。

## (3). 治療

菌接種0.5～1時間後から4時間毎に3回、薬剤溶液 (6.5%ジメチルスルホキシドおよび3.5%Tween80を含有する滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁) 0.2 mlを経口ゾンデを用い、胃内へ投与した。薬剤濃度は2.5 mg/kgとし、一群の動物数は5匹で行った。

## (4). 効果の判定

感染防御効果は、感染14日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

その結果、表4に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物がin vivoにおいても抗カンジダ活性を示すことが明らかとなった。

## 【0045】

【表4】

実施例No.	平均生存日数 (日)
44	11.6
46	12.8
62	13.4
111	10.0
113	12.5
134	10.6
141	12.6
208	10.4
非投与群	2.2～4.0

## 【0046】

## 4. アスペルギルス呼吸器感染

## (1). マウスの易感染化

マウスを易感染状態にさせるため、感染6日前に200 mg/kgの5-fluorouracilを皮下投与した。

## (2). 試験菌株

A. fumigatus Tsukuba株を用いた。

## (3). 接種菌液の調整

感染菌株の胞子液を、ポテトデキストロース寒天培地（PDA）に塗布し、35°C、4~7日間静置培養後、胞子を0.05% Tween80含有滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて胞子数を数え、 $6 \times 10^5$  cells/mlとなるように0.05% Tween80含有滅菌生理食塩水で希釈したものを受け種菌液とした。

## (4). 感染

ケタラール麻酔下で、接種菌液 $50\mu l$ を8~9週齢の雌性DBA/2N系マウス鼻腔内へ接種した ( $3 \times 10^4$  cells/mouse)。

## (5). 治療

菌接種1時間後から薬剤溶液 (6.5%DMSO, 3.5%Tween80含有滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁) 0.2 mlを経口ゾンデを用い、1日3回3日間、胃内へ投与した。薬剤投与量は20または40 mg/kgとし、一群の動物数は5匹で行った。

## (6). 効果の判定

感染防御効果は、感染14日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

その結果、表5に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物がin vivoにおいても抗アスペルギルス活性を示すことが明らかとなった。

## 【0047】

## 【表5】

実施例No.	平均生存日数(日)
276	12.6
277	10.8
278	10.4
279	10.8
281	11.2
282	10.6
283	11.8
非投与群	4.0-4.2

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0048】

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

## 【0049】

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

## 【0050】

また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物（いわゆる代謝物）、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物（いわゆるプロドラッグ）も本発明の特許請求の範囲に包含される。

#### 【0051】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>～6アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルブチル基、1,2,2-トリメチルブチル基、1-エチル-1-メチルブチル基、1-エチル-2-メチルブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

#### 【0052】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>～6アルケニル基」とは、二重結合を1～2個含んでよい炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ベンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。

#### 【0053】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>～6アルキニル基」とは、三重結合を1～2個含んでよい炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

#### 【0054】

本明細書において使用する「C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

#### 【0055】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>～6アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>～6アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルブロボキシ基、1,2-ジメチルブロボキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基

、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。

#### 【0056】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、sec-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等である。

#### 【0057】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0058】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6アルコキカルボニル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキカルボニル基、エトキカルボニル基、n-プロポキカルボニル基、イソプロポキカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0059】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」の末端にスルホニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

#### 【0060】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6アルケニルオキシ基」とは、前記定義「C<sub>2</sub>-6アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、ヘキサンジエニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-ブロペニルオキシ基、2-ブロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-ブロペニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基等である。

#### 【0061】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6アルケニルチオ基」とは、前記定義「C<sub>2</sub>-6アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エ

テニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、ペンテニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基、ヘキセニルチオ基、ヘキサンジエニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基等である。

#### 【0062】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基」とは、前記定義「C<sub>2</sub>-6 アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、ヘキサンジイニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基等である。

#### 【0063】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6 アルキニルチオ基」とは、前記定義「C<sub>2</sub>-6 アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基、ヘキサンジイニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基等である。

#### 【0064】

本明細書において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等である。

#### 【0065】

本明細書において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等である。

#### 【0066】

本明細書中において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

#### 【0067】

本明細書中において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルエトキシ基、シクロペンチルエトキシ基、シクロヘキシルエトキシ基等が挙げられる。

**【0068】**

本明細書中において使用する「C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキルC<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルエチルチオ基、シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシルエチルチオ基等が挙げられる。

**【0069】**

本明細書中において使用する「C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキリデンC<sub>1</sub> - 6 アルキル基」とは、炭素数が3ないし8個の環状の飽和脂肪族炭化水素の任意の炭素原子と、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」が二重結合を介して結合した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基、シクロプロピリデンエチル基、シクロブチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロヘキシリデンエチル基等が挙げられる。

**【0070】**

本明細書において使用する「C<sub>6</sub> - 10 アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。

**【0071】**

本明細書において使用する「C<sub>6</sub> - 10 アリールオキシ基」とは、前記定義の「C<sub>6</sub> - 10 アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等である。

**【0072】**

本明細書において使用する「C<sub>6</sub> - 10 アリールチオ基」とは、前記定義の「C<sub>6</sub> - 10 アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基等が挙げられ、好ましくはフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基等である。

**【0073】**

本明細書中において使用する「C<sub>6</sub> - 10 アリールC<sub>1</sub> - 6 アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6</sub> - 10 アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

**【0074】**

本明細書中において使用する「フェニルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

**【0075】**

本明細書中において使用する「C<sub>6</sub> - 10 アリールC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6</sub> - 10 アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、フェネチルオキシ基、1-ナフチルエトキシ基、2-ナフチルエトキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

**【0076】**

本明細書中において使用する「フェニルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には

例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

#### 【0077】

本明細書中において使用する「C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6</sub>-10アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニル-1-プロピルチオ基等が挙げられる。

#### 【0078】

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、sec-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1,1-ジメチルプロピルアミノ基、1,2-ジメチルプロピルアミノ基、n-ヘキシリルアミノ基、イソヘキシリルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、1,1-ジメチルブチルアミノ基、1,2-ジメチルブチルアミノ基、2,2-ジメチルブチルアミノ基、3,3-ジメチルブチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1,1,2-トリメチルプロピルアミノ基、1,2,2-トリメチルプロピルアミノ基、1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等である。

#### 【0079】

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>2</sub>-6アルケニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>2</sub>-6アルケニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、ペンテニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基、ヘキセニルアミノ基、ヘキサンジエニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基等である。

#### 【0080】

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>2</sub>-6アルキニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>2</sub>-6アルキニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、ヘキサンジイニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基等である。

#### 【0081】

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>3</sub>-8シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシリルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシリルアミノ基等である。

#### 【0082】

本明細書中において使用する「モノーC<sub>6</sub>-10アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>6</sub>-10アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-チフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレンルアミノ基等が挙げられ、好ましくはフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基等である。

#### 【0083】

本明細書中において使用する「モノーC<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロブチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0084】

本明細書中において使用する「モノーC<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルアミノ基、1-ナフチルメチルアミノ基、2-ナフチルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、1-ナフチルエチルアミノ基、2-ナフチルエチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0085】

本明細書中において使用する「ジーC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N,N-ジ-n-プロピルアミノ基、N,N-ジ-iソブチルアミノ基、N,N-ジ-sec-ブチルアミノ基、N,N-ジ-t-エチル-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-ブロピル-N-メチルアミノ基、N-iソブチル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-iソブチル-N-メチルアミノ基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ基、N-t-エチル-ブチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基等である。

#### 【0086】

本明細書中において使用する「N-C<sub>2</sub>-6アルケニル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中的一方の水素原子を、前記定義「C<sub>2</sub>-6アルケニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-エテニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブロペニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-メチル-1-ブロペニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-ペニテニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキセニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキサンジエニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-エテニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブロペニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-メチル-1-ブロペニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基等である。

#### 【0087】

本明細書中において使用する「N-C<sub>2</sub>-6アルキニル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中的一方の水素原子を、前記定義「C<sub>2</sub>-6アルキニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-エチニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブロピニル-N-メチルアミノ

基、N-2-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-ペニチニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキシニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキサンジイニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-エチニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブチニル-N-メチルアミノ基等である。

#### 【0088】

本明細書中において使用する「N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中的一方の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-シクロプロチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペニチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシリ-N-メチルアミノ基、N-シクロヘプチル-N-メチルアミノ基、N-シクロオクチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-シクロプロチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペニチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシリ-N-メチルアミノ基等である。

#### 【0089】

本明細書中において使用する「N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中的一方の水素原子を、前記定義「C<sub>6</sub>-10 アリール基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-インデニル-N-メチルアミノ基、N-アズレニル-N-メチルアミノ基、N-ヘプタレニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基等である。

#### 【0090】

本明細書中において使用する「N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中的一方の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-シクロプロピルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロプロチルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペニチルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシリメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロプロピルエチル-N-アミノ基、N-シクロプロチルエチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペニチルエチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシリエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0091】

本明細書中において使用する「N-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中的一方の水素原子を、前記定義「C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-ベンジル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチルメチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチルメチル-N-メチルアミノ基、N-フェネチル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチルエチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0092】

本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子である。

#### 【0093】

本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。

## 【0094】

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。芳香族の「5～10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、フリル基（例えば2-フリル基、3-フリル基等）、チエニル基（例えば2-チエニル基、3-チエニル基等）、ピロリル基（例えば1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基等）、ピリジル基（例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等）、ピラジニル基、ピリダジニル基（例えば3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基等）、ピリミジニル基（例えば2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等）、トリアゾリル基（例えば1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基等）、テトラゾリル基（例えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等）、チアゾリル基（例えば2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等）、ピラゾリル基（例えば3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基等）、オキサゾリル基（例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基等）、インオキサゾリル基（例えば3-インオキサゾリル基、4-インオキサゾリル基、5-インオキサゾリル基等）、インチアゾリル基（例えば3-インチアゾリル基、4-インチアゾリル基、5-インチアゾリル基等）、キノリル基（例えば5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基等）、イソキノリル基（例えば5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基等）、ナフチリジニル基（例えば[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、[1, 5]ナフチリジン-3-イル基、[1, 8]ナフチリジン-2-イル基、[1, 8]ナフチリジン-3-イル基等）、キノキサリニル基（例えば5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、7-キノキサリニル基等）、シンノリニル基（例えば5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基等）、キナゾリニル基（例えば4-キナゾリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基等）、イミダゾピリジル基（例えばイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基等）、ベンゾチアゾリル基（例えばベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ベンゾチアゾール-7-イル基等）、ベンゾオキサゾリル基（例えばベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキサゾール-7-イル基等）、ベンゾイミダゾリル基（例えばベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾイミダゾール-6-イル基、ベンゾイミダゾール-7-イル基等）、インドリル基（例えばインドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基等）、ピロロピリジル基（例えば1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基等）、チエノピリジル基（例えばチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等）、フロピリジル基（例えばフロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、フロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等）、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基（例えばベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-イル基等）、ベンゾオキサジアゾリル基（例えばベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾール-5-イル基等）、ピリドピリミジニル基（例えばピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基等）、ベンゾフリル基（例えばベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基等）、ベンゾチエニル基（例えばベンゾチオフェン-4-イル基、ベンゾチオフェン-5-イル基、ベンゾチオフェン-6-イル基、ベンゾチオフェン-7-イル基等）、ベンゾ[1, 3]ジオキソール基（例えばベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル基等）等が挙げられる。非芳香族の「5～10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピベリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

## 【0095】

本明細書において使用する「少なくとも1つの窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基」は、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有し、かつ少なくとも1つの窒素原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えばピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロー-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基等が挙げられる。

## 【0096】

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、ピリジルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、ピリジルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエチル基、テトラヒドロフリルエチル基等が挙げられる。

## 【0097】

本明細書において使用する「フリルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、フリルエチル基等が挙げられる。

## 【0098】

本明細書において使用する「チエニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメチル基、チエニルエチル基等が挙げられる。

## 【0099】

本明細書において使用する「ベンゾフリルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子をベンゾフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾフリルメチル基、ベンゾフリルエチル基等が挙げられる。

## 【0100】

本明細書において使用する「ベンゾチエニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子をベンゾチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾチエニルメチル基、ベンゾチエニルエチル基等が挙げられる。

## 【0101】

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環オキシ基」とは、前記定義の「5～10員ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基等が挙げられる。

## 【0102】

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、チエニルメトキシ基、

ピロリルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、トリアゾリルメトキシ基、テトラゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、ピラゾリルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメトキシ基、テトラヒドロフリルメトキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、ピロリルエトキシ基、ピリジルエトキシ基、トリアゾリルエトキシ基、テトラゾリルエトキシ基、チアゾリルエトキシ基、ピラゾリルエトキシ基、オキサゾリルエトキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエトキシ基、テトラヒドロフリルエトキシ基等が挙げられる。

#### 【0103】

本明細書において使用する「フリルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、フリルエトキシ基等が挙げられる。

#### 【0104】

本明細書において使用する「チエニルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメトキシ基、チエニルエトキシ基等が挙げられる。

#### 【0105】

本明細書において使用する「ピリジルC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」中の任意の水素原子をピリジル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ピリジルメトキシ基、ピリジルエトキシ基等が挙げられる。

#### 【0106】

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルチオ基、チエニルメチルチオ基、ピロリルメチルチオ基、ピリジルメチルチオ基、トリアゾリルメチルチオ基、テトラゾリルメチルチオ基、チアゾリルメチルチオ基、ピラゾリルメチルチオ基、オキサゾリルメチルチオ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメチルチオ基、テトラヒドロフリルメチルチオ基、フリルエチルチオ基、チエニルエチルチオ基、ピロリルエチルチオ基、ピリジルエチルチオ基、トリアゾリルエチルチオ基、テトラゾリルエチルチオ基、チアゾリルエチルチオ基、ピラゾリルエチルチオ基、オキサゾリルエチルチオ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエチルチオ基、テトラヒドロフリルエチルチオ基等が挙げられる。

#### 【0107】

本明細書中において使用する「モノ-5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルアミノ基、チエニルメチルアミノ基、ピロリルメチルアミノ基、ピリジルメチルアミノ基、トリアゾリルメチルアミノ基、テトラゾリルメチルアミノ基、チアゾリルメチルアミノ基、ピラゾリルメチルアミノ基、オキサゾリルメチルアミノ基、テトラヒドロフリルメチルアミノ基、フリルエチルアミノ基、チエニルエチルアミノ基、ピロリルエチルアミノ基、ピリジルエチルアミノ基、トリアゾリルエチルアミノ基、テトラゾリルエチルアミノ基、チアゾリルエチルアミノ基、ピラゾリルエチルアミノ基、オキサゾリルエチルアミノ基、テトラヒドロフリルエチルアミノ基、トリアゾリル-1-プロピルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0108】

本明細書中において使用する「N-5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub> - 6 アルキル-N-C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルメチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルメチル-N-

メチルアミノ基、N-テトラヒドロフリルメチル-N-メチルアミノ基、N-フリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルエチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフリルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

### 【0109】

本明細書において使用する「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有してもよいことを意味する。

### 【0110】

本明細書において使用する「置換基を有する」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有することを意味する。

### 【0111】

本明細書において使用する「A」は、少なくとも1個の窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基（ただし、Aは、前記置換基群a-1またはa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）を意味する。当該「A」として、好ましくは3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、1H-ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基またはピリド[2, 3-d]ピリミジニル基等の少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5～10員ヘテロ環式基（ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）である。

### 【0112】

本明細書において使用する「X」は、式-NH-C(=Y)- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Z)- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基または式-Z-CH<sub>2</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基（式中、Y、Zおよびnは、それぞれ前記定義と同意義を意味する。）を意味する。当該「X」として、好ましくは式-NH-C(=Y)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基（式中、Yは、前記定義と同意義を意味する。）である。

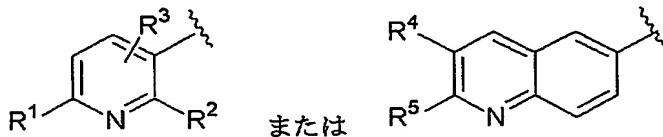
### 【0113】

本明細書において使用する「A<sup>1</sup>」は、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基（ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）を意味する。当該「A<sup>1</sup>」として、好ましくは3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基（ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）であり、より好ましくは3-ピリジル基、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフ

ロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基（ただし、上記各基は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）であり、さらに好ましくは式

【0114】

【化16】

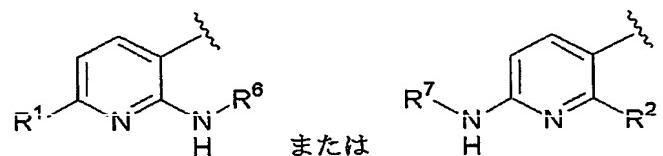


【0115】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。) で表される基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基であり、特に好ましくは式

【0116】

【化17】

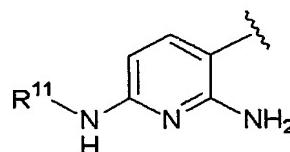


【0117】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。) で表される基、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基またはイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、最も好ましくは1) 式

【0118】

【化18】

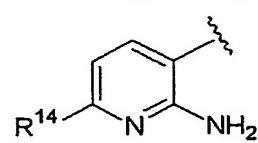


【0119】

(式中、R<sup>1-1</sup> は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基または2) 式

【0120】

【化19】



【0121】

(式中、R<sup>1-4</sup> は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基である。

【0122】

本明細書において使用する「式-C (=N-R<sup>a-1</sup>) R<sup>a-2</sup> で表される基」(式中、R<sup>a-1</sup> およびR<sup>a-2</sup> は、前記定義と同意義を意味する。) として、好ましくは式-C (=N-OH) R<sup>a-2</sup> で表される基(式中、R<sup>a-2</sup> は、前記定義と同意義を意味する。) である

## 【0123】

本明細書において使用する「 $X^1$ 」は、式-NH-C(=O)-で表される基、式-C(=O)-NH-で表される基、式-NH-C(=S)-で表される基、式-C(=S)-NH-で表される基、式-NH-C(=NR<sup>Y1</sup>)-で表される基または式-C(=R<sup>Y1</sup>)-NH-で表される基（式中、R<sup>Y1</sup>は、前記定義と同意義を意味する。）を意味する。当該「 $X^1$ 」として、好ましくは-C(=O)-NH-で表される基または式-NH-C(=O)-で表される基であり、より好ましくは-C(=O)-NH-で表される基である。

## 【0124】

本明細書において使用する「E」は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基またはピラゾリル基（ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。）を意味する。当該「E」として、好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。）であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、上記各基は、前記置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。）であり、さらに好ましくは2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、上記各基は、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である。

## 【0125】

化合物(I-a)は、前記定義「 $X^1$ 」、前記定義「 $A^1$ 」および前記定義「E」を任意に組み合わせた化合物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは $X^1$ が式-C(=O)-NH-で表される基または式-NH-C(=O)-で表される基であり、

- (1)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (2)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (3)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (4)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (5)  $A^1$ がキノリル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (6)  $A^1$ がキノリル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (7)  $A^1$ がキノリル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (8)  $A^1$ がキノリル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (9)  $A^1$ がナフチリジニル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (10)  $A^1$ がナフチリジニル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (11)  $A^1$ がナフチリジニル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (12)  $A^1$ がナフチリジニル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (13)  $A^1$ がキノキサリニル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (14)  $A^1$ がキノキサリニル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (15)  $A^1$ がキノキサリニル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (16)  $A^1$ がキノキサリニル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (17)  $A^1$ がイミダゾピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (18)  $A^1$ がイミダゾピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (19)  $A^1$ がイミダゾピリジル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (20)  $A^1$ がイミダゾピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (21)  $A^1$ がベンゾチアゾリル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (22)  $A^1$ がベンゾチアゾリル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (23)  $A^1$ がベンゾチアゾリル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (24)  $A^1$ がベンゾチアゾリル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (25)  $A^1$ が1H-ピロロピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (26)  $A^1$ が1H-ピロロピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、

- (27)  $A^1$  が 1H-ピロロピリジル基であり、E が ピロリル基である化合物、  
 (28)  $A^1$  が 1H-ピロロピリジル基であり、E が フェニル基である化合物、  
 (29)  $A^1$  が チエノピリジル基であり、E が フリル基である化合物、  
 (30)  $A^1$  が チエノピリジル基であり、E が チエニル基である化合物、  
 (31)  $A^1$  が チエノピリジル基であり、E が ピロリル基である化合物、  
 (32)  $A^1$  が チエノピリジル基であり、E が フェニル基である化合物、  
 (33)  $A^1$  が フロピリジル基であり、E が フリル基である化合物、  
 (34)  $A^1$  が フロピリジル基であり、E が チエニル基である化合物、  
 (35)  $A^1$  が フロピリジル基であり、E が ピロリル基である化合物または  
 (36)  $A^1$  が フロピリジル基であり、E が フェニル基である化合物（ただし、 $A^1$  は、前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は、前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。）であり、より好ましくは  $X^1$  が 式-C(=O)-NH- で表される基であり、  
 (1)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E が フリル基である化合物、  
 (2)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E が チエニル基である化合物、  
 (3)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E が ピロリル基である化合物、  
 (4)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E が フェニル基である化合物、  
 (5)  $A^1$  が 6-キノリル基であり、E が フリル基である化合物、  
 (6)  $A^1$  が 6-キノリル基であり、E が チエニル基である化合物、  
 (7)  $A^1$  が 6-キノリル基であり、E が ピロリル基である化合物、  
 (8)  $A^1$  が 6-キノリル基であり、E が フェニル基である化合物、  
 (9)  $A^1$  が [1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、E が フリル基である化合物、  
 (10)  $A^1$  が [1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、E が チエニル基である化合物  
 (11)  $A^1$  が [1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、E が ピロリル基である化合物  
 (12)  $A^1$  が [1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、E が フェニル基である化合物  
 (13)  $A^1$  が イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、E が フリル基である化合物、  
 (14)  $A^1$  が イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、E が チエニル基である化合物、  
 (15)  $A^1$  が イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、E が ピロリル基である化合物または  
 (16)  $A^1$  が イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、E が フェニル基である化合物（ただし、 $A^1$  は、前記置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は、前記置換基群 e-1 および e-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。）であり、さらに好ましくは  $X^1$  が 式-C(=O)-NH- で表される基であり、  
 (1)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E が 2-フリル基である化合物、  
 (2)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E が 2-チエニル基である化合物、  
 (3)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E が 3-ピロリル基である化合物、  
 (4)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E が フェニル基である化合物、  
 (5)  $A^1$  が 6-キノリル基であり、E が 2-フリル基である化合物、  
 (6)  $A^1$  が 6-キノリル基であり、E が 2-チエニル基である化合物、  
 (7)  $A^1$  が 6-キノリル基であり、E が 3-ピロリル基である化合物、  
 (8)  $A^1$  が 6-キノリル基であり、E が フェニル基である化合物、  
 (9)  $A^1$  が [1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、E が 2-フリル基である化合物  
 (10)  $A^1$  が [1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、E が 2-チエニル基である化

合物、

- (11) A<sup>1</sup> が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eが3-ピロリル基である化合物、
- (12) A<sup>1</sup> が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (13) A<sup>1</sup> がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (14) A<sup>1</sup> がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (15) A<sup>1</sup> がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eが3-ピロリル基である化合物または
- (16) A<sup>1</sup> がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eがフェニル基である化合物（ただし、A<sup>1</sup> は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である。

### 【0126】

化合物(I-b)は、前記定義「X<sup>2</sup>」、前記定義「A<sup>2</sup>」および前記定義「R<sup>1 0</sup>」を任意に組み合わせた化合物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは

- (1) X<sup>2</sup> が式-O-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が6-キノリル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物、
- (2) X<sup>2</sup> が式-S-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が6-キノリル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物、
- (3) X<sup>2</sup> が式-C(=O)-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が6-キノリル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基である化合物、
- (4) X<sup>2</sup> が式-C(=O)-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が6-キノリル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物、
- (5) X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が6-キノリル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物、
- (6) X<sup>2</sup> が式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基であり、A<sup>2</sup> が6-キノリル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物、
- (7) X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が4-キナゾリニル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>1-6</sub>アルキル基である化合物、
- (8) X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が4-キナゾリニル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物または
- (9) X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> がアミノ基を有していてよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物であり、より好ましくは
  - (1) X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が6-キノリル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物、
  - (2) X<sup>2</sup> が式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基であり、A<sup>2</sup> が6-キノリル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物、
  - (3) X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が4-キナゾリニル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>1-6</sub>アルキル基である化合物、
  - (4) X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> が4-キナゾリニル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物または
  - (5) X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup> がアミノ基を有していてよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基であり、R<sup>1 0</sup> がC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物である。

### 【0127】

本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無

機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

#### 【0128】

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固体パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；グルコース、ショ糖等の糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等があげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスター、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・プロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ベクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脑、芳香散、ハッカ油、竜脑、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化

剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができるが、本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

#### 【0129】

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パック剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。

#### 【0130】

本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1-10000mg、好ましくは10-2000mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常成人として1日あたり、通常0.1mg-10000mgであり、好ましくは1mg-2000mgである。

#### 【0131】

本発明に係る、式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)という。)の製造法について述べる。本発明に係る化合物は、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、例えば化合物(I)のうち、以下の式(1a)、式(2a)、式(3a)、式(3b)、式(3c)、式(3d)および式(3e)で示される化合物(以下、それぞれ化合物(1a)、化合物(2a)、化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)および化合物(3e)という。)は、以下の[製造方法1]ないし[製造方法3]等に示す方法により合成することができる。また、本発明に係る、化合物(I)におけるAおよびE上の置換基の変換は、以下の[製造方法4-1]ないし[製造方法4-5]等に示す方法により行うことができる。

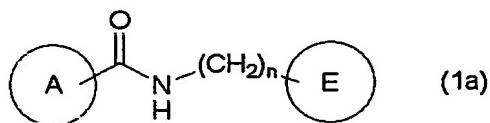
#### 【0132】

##### [一般合成方法]

##### [製造方法1] 化合物(1a)の代表的製造方法

#### 【0133】

#### 【化20】



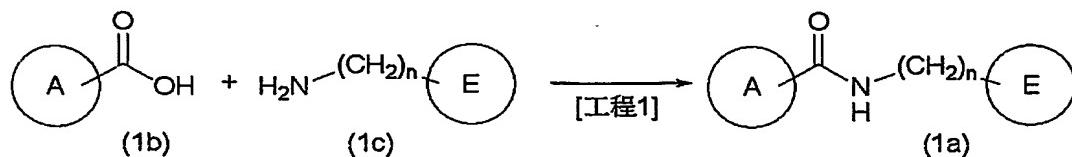
#### 【0134】

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

##### [製造方法1-1] アミド化

#### 【0135】

【化 2 1】



[0 1 3 6]

化合物（1b）は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物（1c）は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または〔製造方法1-2-1〕等に記載の方法で製造することもできる。

[工程 1]

本工程は、化合物（1 b）と化合物（1 c）とを溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより、化合物（1 a）を得る工程である。使用される溶媒は特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸エチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。縮合剤としては Bop (1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)、WSC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩)、DCC (N, N-ジシクロヘキシカルボジイミド)、CDI (カルボニルジイミダゾール)、ジエチルホスホリルシアニド等が挙げられる。化合物（1 c）は化合物（1 b）に対して 1 当量から 1.5 当量用いる。縮合剤は化合物（1 b）に対して 1 当量から 1.5 当量用いる。また必要に応じて 1 当量から過剰量の有機塩基、例えばトリエチルアミン等を加えても良い。反応温度は室温から 80°C であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

また、以下の別法（1）、（2）または（3）に記載の方法で、化合物（1b）と化合物（1c）から化合物（1a）を製造することもできる。

別法(1)：化合物(1b)を酸塩化物とした後、該酸塩化物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。酸塩化物を得る工程は、無溶媒あるいはジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒存在下、化合物(1b)に対して1当量から過剰量の酸塩化物合成試薬を反応させることで行われる。反応系中に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えても良い。酸塩化物合成試薬としては、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

酸塩化物と化合物（1c）とを縮合させる工程は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、酸塩化物に対して1当量から3当量の塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基または炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基存在下、酸塩化物と化合物（1c）とを反応させることにより行われる。化合物（1c）は酸塩化物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から還流温度である。

別法(2)：化合物(1b)を混合酸無水物とした後、該混合酸無水物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。混合酸無水物を得る工程は、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物(1b)およびクロロロギ酸エチル等のクロロロギ酸エステル類を反応させることで行われる。クロロロギ酸エステル類および塩基は、化合物(1b)に対して1当量から2当量用いる。反応時間は10分から5時間である。反応温度は0℃から室温である。

混合酸無物と化食物（1c）を縮合させる工程は、ジクロロメタン、テトラヒドロ

ラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、混合酸無水物と化合物(1c)を反応させることにより行われる。化合物(1c)は混合酸無水物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から50℃である。

別法(3)：化合物(1b)を活性エステルとした後、該活性エステルと化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。活性エステルを得る工程は、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、DCC等の縮合剤存在下、化合物(1b)および活性エステル合成試薬を反応させることにより行われる。活性エステル合成試薬としては、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。活性エステル合成試薬および縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から室温である。反応時間は2時間から24時間である。

活性エステルと化合物(1c)とを縮合させる工程は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、活性エステルと化合物(1c)を反応させることで行われる。化合物(1c)は活性エステルに対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から50℃であり、反応時間は10分から24時間である。

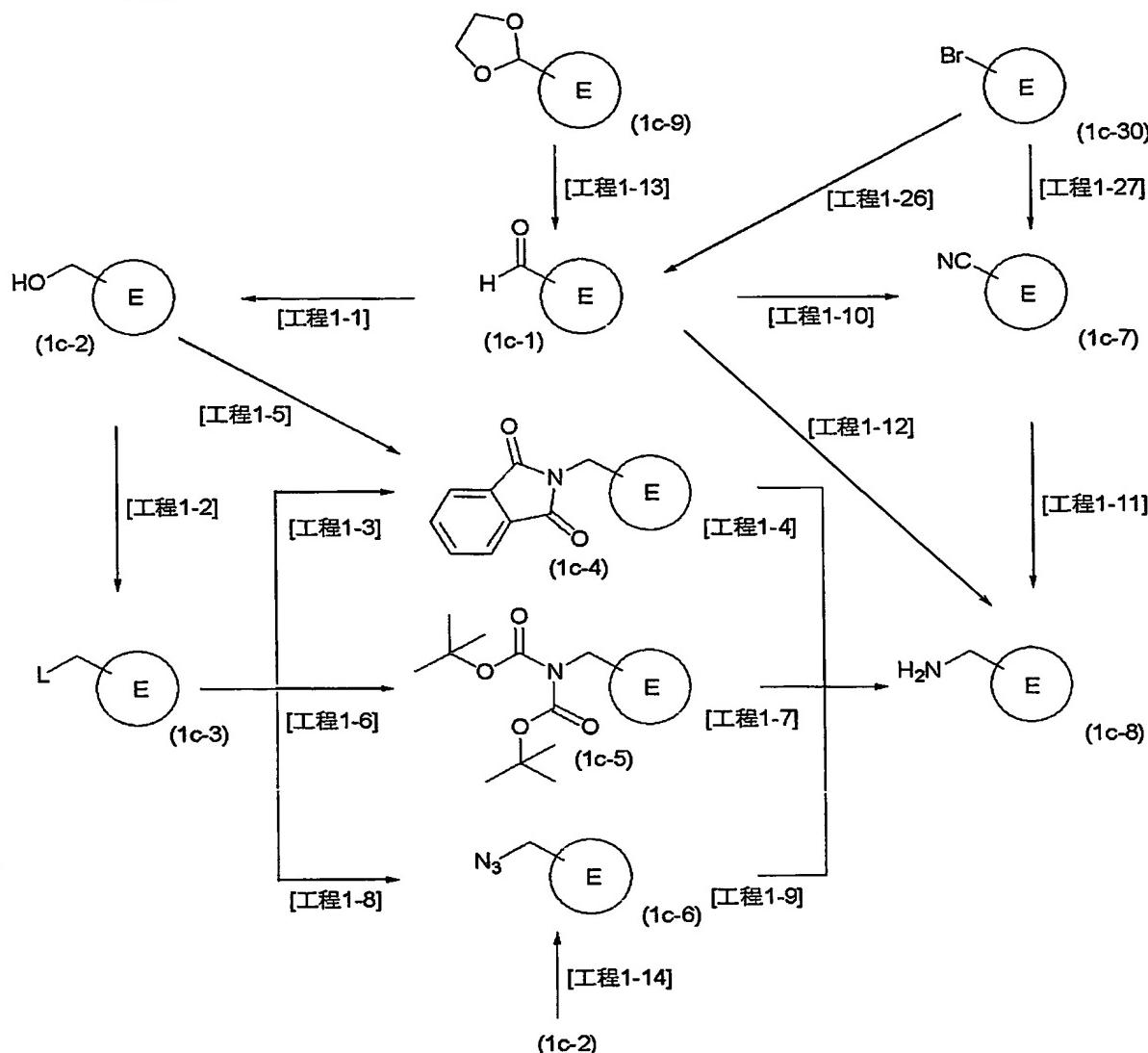
なお、[工程1]の後に、公知の方法を用いて化合物(1a)のAおよびE上の置換基を変換することができ、さらに[製造方法4-1]に記載の方法を用いて化合物(1a)のA上の置換基を、[製造方法4-2]ないし[製造方法4-5]等に記載の方法を用いて化合物(1a)のE上の置換基を変換することもできる。

#### 【0137】

[製造方法1-2-1] 化合物(1c)の製造方法

#### 【0138】

## 【化22】



## 【0139】

[式中、Eは、前記定義と同意義を意味する；Lは、ハロゲン原子、メタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基等の脱離基を意味する。]

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中の製造例に記載の方法および【製造方法1-2-2】ないし【製造方法1-2-6】に記載の方法を用いて製造することもできる。さらに、【製造方法4-2】ないし【製造方法4-5】等に記載の方法を用いてE上の置換基を変換することにより、上記工程図中の各化合物を製造することもできる。

## [工程1-1]

本工程は、化合物(1c-1)を還元して化合物(1c-2)を得る工程である。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等を使用することができ、溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を使用することができる。還元剤は化合物(1c-1)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

## [工程1-2]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基を脱離基に変換して化合物(1c-3)を得る工程である。

Lがメタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基の場合、ジクロロメタン等の

溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物（1c-2）およびメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドを反応させることにより化合物（1c-3）を得ることができる。有機塩基は化合物（1c-2）に対して2当量から6当量用いる。メタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドは化合物（1c-2）に対して1当量から3当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

Lが塩素原子の場合、化合物（1c-2）にチオニルクロリド、オキザリルクロリド等の塩素化試薬を作用させることにより化合物（1c-3）を得ることができる。塩素化試薬は化合物（1c-2）に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程1-3]

本工程は、化合物（1c-3）とフタルイミドとを反応させて化合物（1c-4）を得る工程である。N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物（1c-3）とフタルイミドとを反応させることにより化合物（1c-4）を得ることができる。フタルイミドは化合物（1c-3）に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から160℃である。反応時間は10分から48時間である。

#### [工程1-4]

本工程は、化合物（1c-4）より化合物（1c-8）を得る工程である。エタノール等の溶媒中、化合物（1c-4）に対して1当量から過剰量のヒドラジン水和物を加えることにより化合物（1c-8）を得ることができる。反応温度は80℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程1-5]

本工程は、化合物（1c-2）とフタルイミドとを反応させて化合物（1c-4）を得る工程である。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物（1c-2）、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物（1c-4）を得ることができる。フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物（1c-2）に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-20℃から80℃であり、反応時間は5分から48時間である。

#### [工程1-6]

本工程は、化合物（1c-3）とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させて化合物（1c-5）を得る工程である。N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物（1c-3）とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させることにより化合物（1c-5）を得ることができる。塩基は化合物（1c-3）に対して1当量から2当量用いる。tert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンは化合物（1c-3）に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から24時間である。

#### [工程1-7]

本工程は、化合物（1c-5）のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護して化合物（1c-8）を得る工程である。無溶媒あるいはジクロロメタン等の溶媒中、化合物（1c-5）に対して2当量から過剰量のトリフルオロ酢酸等の酸存在下、化合物（1c-5）のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護することにより化合物（1c-8）を得ることができる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程1-8]

本工程は、化合物（1c-3）の脱離基をアジド基に変換して化合物（1c-6）を得る工程である。N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物（1c-3）とアジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化試薬を反応させることにより化合物（1c-6）を得ることができる。アジド化試薬は化合物（1c-3）に対して1当量から5当量用

いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間である。

[工程1-9]

本工程は、化合物(1c-6)のアジド基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。エタノール等の溶媒中、リンドラー触媒を用いて接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。リンドラー触媒は化合物(1c-6)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

別法としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンを作用させることにより化合物(1c-8)を得ることができる。トリフェニルホスフィンは化合物(1c-6)に対して1.0当量から2.0当量用いる。

[工程1-10]

本工程は、化合物(1c-1)のホルミル基をシアノ基に変換して化合物(1c-7)を得る工程である。エタノール等の溶媒中、化合物(1c-1)に対して1当量から3当量のヒドロキシアミン・塩酸塩を反応させることによりオキシム体を得た後、該オキシム体に、CDIを作用させて脱水反応を行なうことにより化合物(1c-7)を得ることができる。CDIはオキシム体に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[工程1-11]

本工程は、化合物(1c-7)のシアノ基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元反応を行うか、水素雰囲気下ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより、化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、還元剤を用いて還元反応を行う場合にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、トルエン等の炭化水素類が、接触水素化を行う場合にはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が使用される。還元剤は化合物(1c-7)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から24時間である。接触水素化を行う場合の反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程1-12]

本工程は、化合物(1c-1)より化合物(1c-8)を得る工程である。アンモニアを含む溶媒中、水素雰囲気下ラネーニッケル等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が用いられる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程1-13]

本工程は、化合物(1c-9)のアセタール基を脱保護して化合物(1c-1)を得る工程である。化合物(1c-9)を有機溶媒に溶解し、塩酸、硫酸またはクエン酸等の酸の水溶液を作用させて化合物(1c-1)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は室温から60℃であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程1-14]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工程である。ベンゼン、トルエン等の溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)とジフェニルホスホリルアジドとを反応させることにより化合物(1c-6)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。ジフェニルホスホリルアジドは化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間である。

[工程1-26]

本工程は、化合物(1c-30)をホルミル化して化合物(1c-1)を得る工程であ

る。化合物（1c-30）に対して、1当量から1.5当量の強塩基を作用させてアニオニ化した後、ホルミル化剤を反応させ、化合物（1c-1）を得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としてはn-ブチルリチウム等を使用することができる。ホルミル化剤としてはN,N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルモルホリン等を使用することができる。ホルミル化剤は化合物（1c-30）に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-80℃から室温であり、反応時間は5分から12時間である。

[工程 1 - 2 7 ]

本工程は、化合物（1c-30）をシアノ化して化合物（1c-7）を得る工程である。N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物（1c-30）とシアノ化亜鉛とを、窒素雰囲気下において、触媒存在下、反応させることにより化合物（1c-7）を得ることができる。触媒としては、テトラキス（トリフェニルfosfin）パラジウム（0）等を用いることができる。シアノ化亜鉛は化合物（1c-30）に対して1当量から2当量用いる。触媒は化合物（1c-30）に対して0.01当量から0.1当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

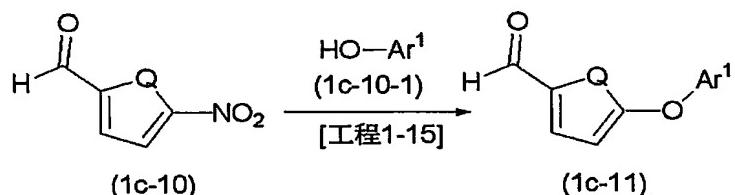
別法：N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物（1c-30）とシアノ化銅とを、窒素雰囲気下において反応させることにより化合物（1c-7）を得ることができる。シアノ化銅は化合物（1c-30）に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は10分から72時間である。

[0 1 4 0]

〔製造方法 1-2-2〕 化合物 (1c-1) の製造方法-1

[0141]

【化23】



[0 1 4 2]

[式中、Qは、酸素原子または硫黄原子を意味する；Ar<sup>1</sup>は、以下の置換基群iから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>6</sub>-<sub>10</sub>アリール基または以下の置換基群iから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい芳香族の5~10員ヘテロ環式基を意味する。

### 〔置換基群 i〕

[直換基] [1] ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>~6アルキル基、C<sub>3</sub>~8シクロアルキル基、C<sub>1</sub>~6アルコキシ基、C<sub>1</sub>~6アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>~6アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>~6アルキルスルホニル基、モノ-C<sub>6</sub>~10アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基]

化合物(1c-10)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程] = 15]

本工程は、化合物（1c-10）と化合物（1c-10-1）とを反応させて化合物（1c-11）を得る工程である。N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物（1c-10）と化合物（1c-10-1）とを反応させることにより化合物（1c-11）を得ることができる。化合物（1c-10-1）は化合物（1c-10）に対して1当

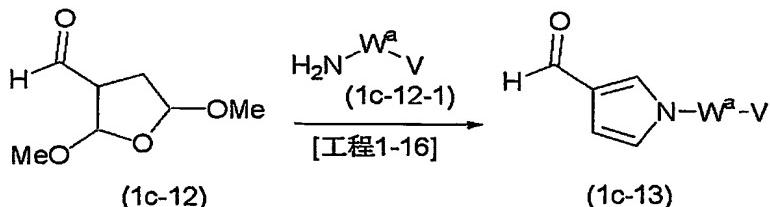
量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-10)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から80℃であり、反応時間は5分から1時間である。

[0 1 4 3]

[製造方法 1-2-3] 化合物 (1c-1) の製造方法-2

[0 1 4 4]

[化24]



[0 1 4 5]

[式中、Vは、C<sub>1</sub>~6アルキル基、C<sub>2</sub>~6アルケニル基、C<sub>2</sub>~6アルキニル基、C<sub>3</sub>~8シクロアルキル基、C<sub>6</sub>~10アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>~8シクロアルキルC<sub>1</sub>~6アルキル基、C<sub>6</sub>~10アリールC<sub>1</sub>~6アルキル基または5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>~6アルキル基を意味する；W<sup>a</sup>は、単結合または酸素原子を意味する。]

化合物（1c-12）は、市販品をそのまま用いることができる。化合物（1c-12-1）は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程 1-16]

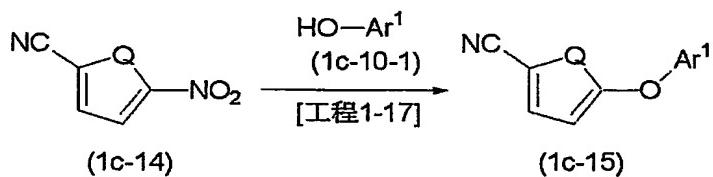
本工程は、化合物（1c-12）と化合物（1c-12-1）とを反応させて化合物（1c-13）を得る工程である。溶媒としては酢酸等が用いられる。化合物（1c-12-1）は化合物（1c-12）に対して1当量用いる。反応温度は50℃から110℃であり、反応時間は5分から1時間である。

[0146]

## [製造方法 1-2-4] 化合物 (1c-7) の製造方法-1

〔0147〕

【化25】



[0148]

[式中、 $Q$  および  $A^{-1}$  は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物（1c-14）は、市販品をそのまま用いることができる。化合物（1c-10-1）は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

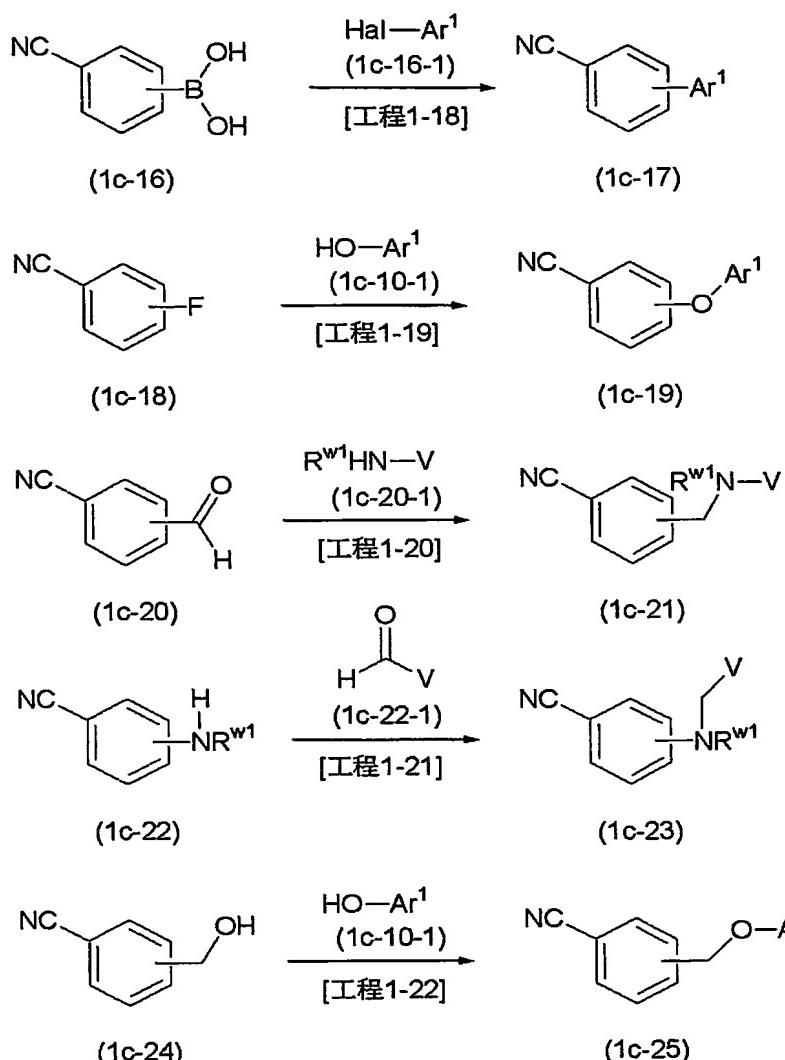
[工程 1 - 1 7 ]

本工程は、化合物（1c-14）と化合物（1c-10-1）とを反応させて化合物（1c-15）を得る工程である。N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物（1c-14）と化合物（1c-10-1）とを反応させることにより化合物（1c-15）を得ることができる。化合物（1c-10-1）は化合物（1c-14）に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物（1c-14）に対して2当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から72時間である。

【0149】

### [製造方法 1-2-5] 化合物 (1c-7) の製造方法-2

【0150】  
【化26】



【0151】

[式中、VおよびAr<sup>1</sup>は、前記定義と同意義を意味する；R<sup>w1</sup>は、水素原子またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基を意味する。]

化合物(1c-16)、化合物(1c-18)、化合物(1c-20)、化合物(1c-22)、化合物(1c-24)、化合物(1c-16-1)、化合物(1c-10-1)、化合物(1c-20-1)および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-18]

本工程は、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とをカップリング反応させて化合物(1c-17)を得る工程である。テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の塩基および酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)またはジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)等の触媒存在下、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とを反応させることにより化合物(1c-17)を得ることができる。塩基は化合物(1c-16)に対して1.5当量から過剰量用いる。触媒は化合物(1c-16)に対して0.05当量から0.3当量用いる。

## [工程1-19]

本工程は、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-19)を得る工程である。ジメチルスルホキシド等の溶媒中、カリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-19)を得ることができる。塩基は化合物(1c-18)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は80℃から220℃であり、反応時間は30分から48時間である。

## [工程1-20]

本工程は、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-21)を得る工程である。テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤および酢酸存在下、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(1c-21)を得ることができる。還元剤は化合物(1c-20)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から60℃であり、反応時間は10分から24時間である。

## [工程1-21]

本工程は、化合物(1c-22)と化合物(1c-22-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-23)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(1c-23)を製造することができる。

## [工程1-22]

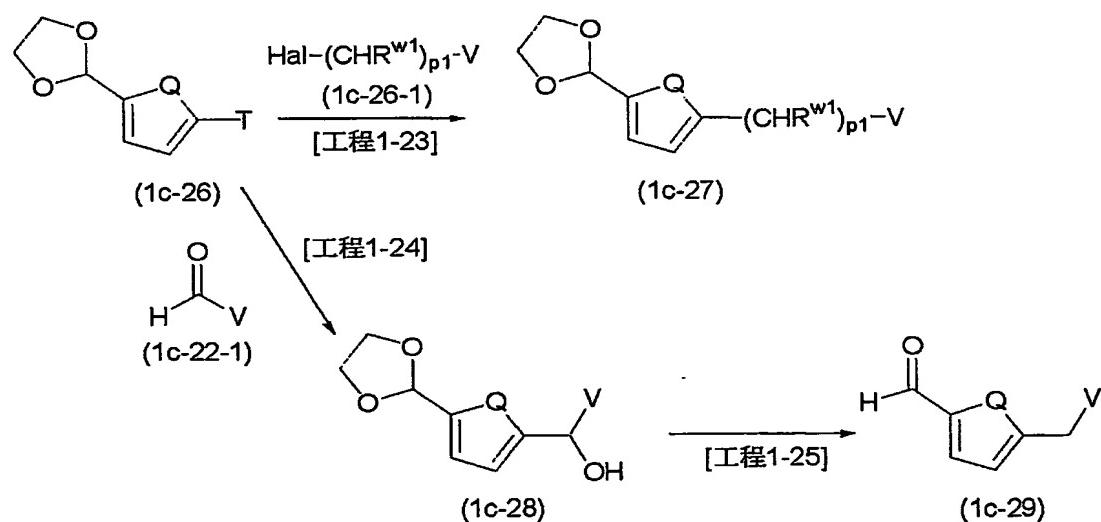
本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-25)を得る工程である。ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-25)を得ることができる。塩基は化合物(1c-24)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から24時間である。

## 【0152】

[製造方法1-2-6] 化合物(1c-9)および化合物(1c-1)の製造方法-1

## 【0153】

## 【化27】



## 【0154】

[式中、 $R^{W1}$ 、VおよびQは、前記定義と同意義を意味する；p1は、1または2の整数を意味する；Halは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する；Tは、Qが酸素原子の場合には水素原子を、Qが硫黄原子の場合には臭素原子を意味する。]

化合物（1c-26）は、市販品をそのまま用いることができる。化合物（1c-26-1）および化合物（1c-22-1）は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### [工程1-23]

本工程は、化合物（1c-26）と化合物（1c-26-1）とを反応させて化合物（1c-27）を得る工程である。化合物（1c-26）に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物（1c-26-1）を反応させ、化合物（1c-27）を得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としてはn-ブチルリチウム等を使用することができる。反応温度は-80℃から室温である。

#### [工程1-24]

本工程は、化合物（1c-26）と化合物（1c-22-1）とを反応させて化合物（1c-28）を得る工程である。化合物（1c-26）に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物（1c-22-1）を反応させ、化合物（1c-28）を得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としてはn-ブチルリチウム等を使用することができる。また、反応系中にヨウ化銅（I）または臭化銅（I）を、化合物（1c-26）に対して0.1当量から1当量加えてもよい。反応温度は-80℃から室温である。

#### [工程1-25]

本工程は、化合物（1c-28）の水酸基の脱離とアセタール基の脱保護を同時にを行い、化合物（1c-29）を得る工程である。化合物（1c-28）をトリメチルシリルヨージドで処理することにより水酸基の脱離とアセタール基の脱保護が同時に起こり、化合物（1c-29）が得られる。トリメチルシリルヨージドは化合物（1c-28）に対して2当量から6当量用いる。また、トリメチルシリルヨージドはトリメチルシリルクロリドおよびヨウ化ナトリウムから反応溶液中で調製してそのまま使用しても良い。溶媒としてはアセトニトリル等を使用することができる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は5分から6時間である。

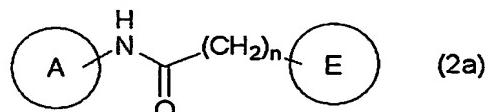
別法：化合物（1c-28）の水酸基をアセチル基に変換した後、該アセチル基を脱離させ、次いでアセタール基の脱保護を行うことで、化合物（1c-29）を得ることができる。水酸基のアセチル基への変換は、例えば無水酢酸やアセチルクロリド等のアセチル化試薬を用いて行うことができる。反応系中に、N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基を、化合物（1c-28）に対して1当量から過剰量添加しても良い。溶媒としてはジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等を使用することができる。また、塩基として添加するピリジンをそのまま溶媒として使用しても良い。アセチル化試薬は化合物（1c-28）に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は1時間から36時間である。アセチル基の脱離は、例えば水素雰囲気下でエタノール、メタノール等の溶媒中、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等の触媒を用いて行うことができる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は5時間から36時間である。アセタール基の脱保護は、[工程1-13]と同様の方法で行うことができる。

#### 【0155】

[製造方法2] 化合物（2a）の代表的製造方法

#### 【0156】

#### 【化28】



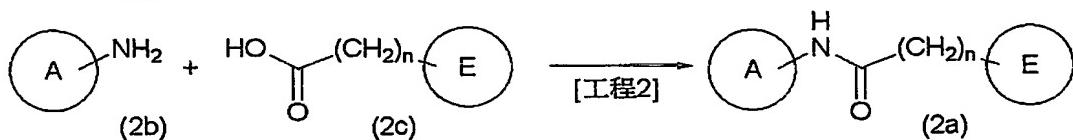
#### 【0157】

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

## 【製造方法2-1】アミド化

【0158】

【化29】



【0159】

化合物(2b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(2c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または【製造方法2-2-1】等に記載の方法で製造することもできる。

## 【工程2】

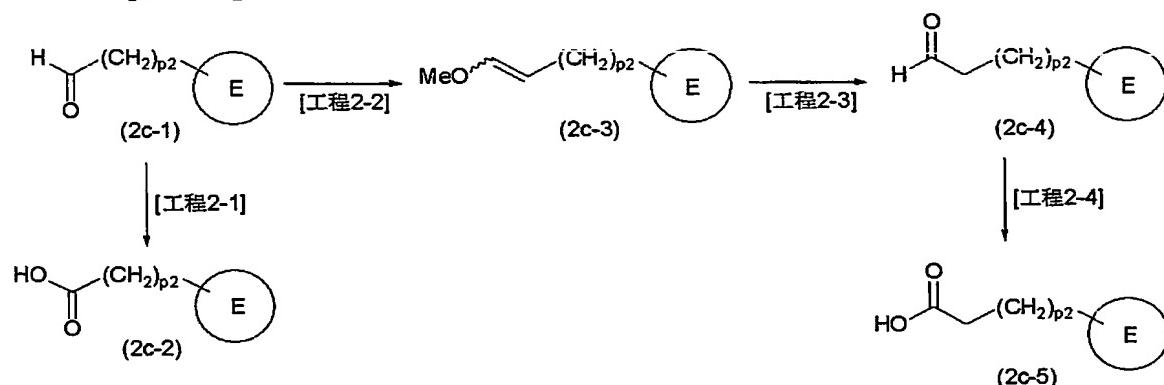
化合物(2a)は、化合物(2b)と化合物(2c)を溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより得られる。【工程1】と同様の方法で化合物(2a)を製造することができる。

【0160】

## 【製造方法2-2-1】化合物(2c)の製造方法-1

【0161】

【化30】



【0162】

[式中、Eは、前記定義と同意義を意味する；p2は、0ないし2の整数を意味する。]

化合物(2c-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## 【工程2-1】

本工程は、化合物(2c-1)を酸化して化合物(2c-2)を得る工程である。化合物(2c-1)をtert-ブタノールおよび水との混合溶媒(好ましい混合比率は、tert-ブタノール:水=10:1~2:1)に溶解し、化合物(2c-1)に対して3当量から10当量の2-メチル-2-ブテン、1当量から2当量の亜塩素酸ナトリウムおよび1当量から2当量のリン酸二水素ナトリウムを反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は室温であり、反応時間は10分から2時間である。

また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(2c-1)から化合物(2c-2)を製造することもできる。

別法(1)：化合物(2c-1)をtert-ブタノールおよび水との混合溶媒(好ましい混合比率は、tert-ブタノール:水=10:1~2:1)に溶解し、化合物(2c-1)に対して1当量から2当量の過マンガン酸カリウムおよび1当量から2当量のリン酸二水素カリウムを反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は

室温であり、反応時間は10分から2時間である。

別法(2)：化合物(2c-1)を水酸化ナトリウム水溶液およびエタノールに溶解し、化合物(2c-1)に対して1.5当量から2当量の硝酸銀を反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は5分から24時間である。

別法(3)：化合物(2c-1)をメタノールおよびN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、化合物(2c-1)に対して1.0当量から1.5当量のピリジニウムジクロメート(PDC)を反応させて、化合物(2c-2)を得ることもできる。反応温度は-10℃から40℃であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程2-2]

本工程は、化合物(2c-1)を一炭素増炭して化合物(2c-3)を得る工程である。テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒中、10℃から室温で、化合物(2c-1)に対して2当量から10当量のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドおよび2当量から10当量の塩基(例えばカリウムtert-ブトキシド)を30分から2時間反応させ、次いでこの反応溶液に化合物(2c-1)を加え、室温から還流温度で30分から4時間反応させて化合物(2c-3)を得ることができる。

#### [工程2-3]

本工程は、化合物(2c-3)を加水分解して化合物(2c-4)を得る工程である。化合物(2c-3)を含水メタノール、含水1,4-ジオキサン等の溶媒に溶解し、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を加え、80℃から還流温度で10分から16時間反応させて化合物(2c-4)を得ることができる。

#### [工程2-4]

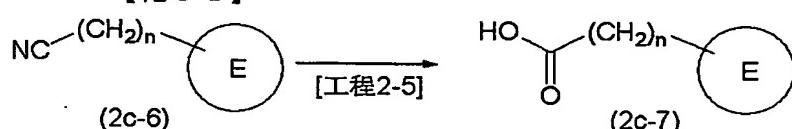
本工程は、化合物(2c-4)を酸化して化合物(2c-5)を得る工程である。[工程2-1]と同様の方法で化合物(2c-5)を製造することができる。

#### 【0163】

[製造方法2-2-2] 化合物(2c)の製造方法-2

#### 【0164】

#### 【化31】



#### 【0165】

[式中、Eおよびnは、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2c-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### [工程2-5]

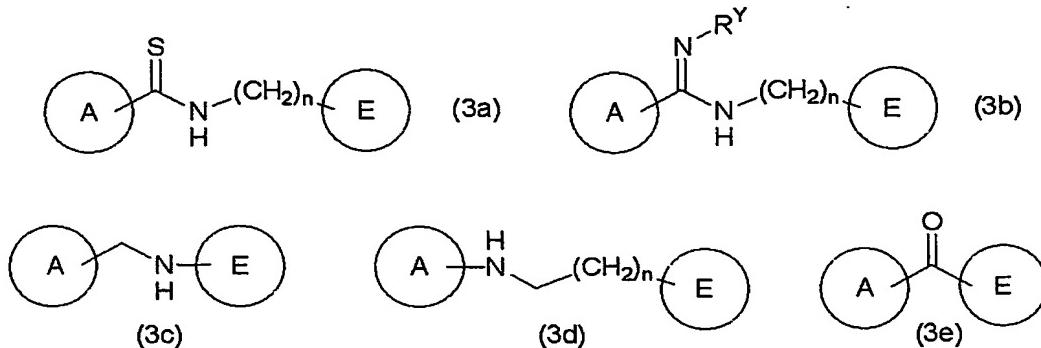
本工程は、化合物(2c-6)を加水分解して化合物(2c-7)を得る工程である。塩酸、硫酸等の酸の水溶液中あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリの水溶液中、化合物(2c-6)を加水分解することにより化合物(2c-7)を得ることができる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。

#### 【0166】

[製造方法3] 化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)および化合物(3e)の代表的製造方法

#### 【0167】

## 【化32】



## 【0168】

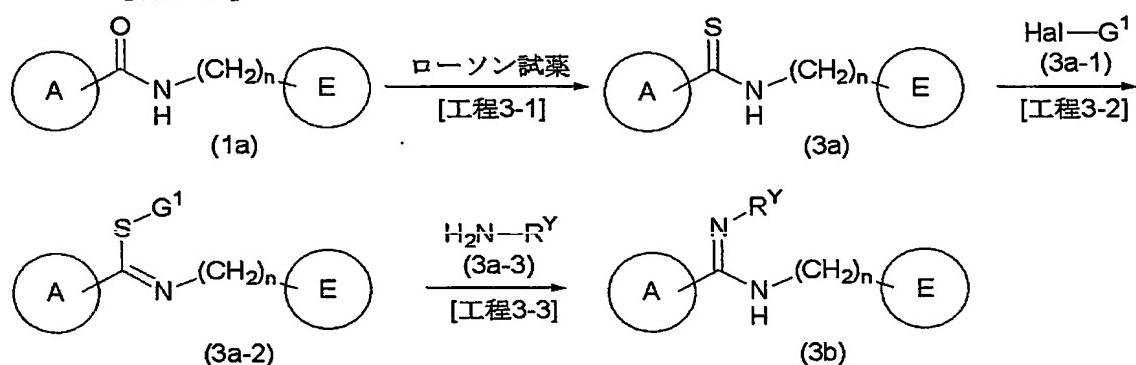
[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

## 【0169】

[製造方法3-1] 化合物(3a)および化合物(3b)の代表的製造方法

## 【0170】

## 【化33】



## 【0171】

[式中、A、R<sup>Y</sup>、n、EおよびHal-G<sup>1</sup>は、前記定義と同意義を意味する；G<sup>1</sup>は、C<sub>6</sub>-<sub>10</sub>アリール基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基を意味する。]

## [工程3-1]

本工程は、化合物(1a)をチオアミドに変換して化合物(3a)を得る工程である。化合物(1a)と2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)とを反応させて化合物(3a)を得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができる。ローソン試薬は化合物(1a)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

## [工程3-2]

本工程は、化合物(3a)をチオイミダートに変換して化合物(3a-2)を得る工程である。化合物(3a)と化合物(3a-1)とを反応させて化合物(3a-2)を得ることができる。溶媒としてはアセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができる。化合物(3a-1)として、好ましくはヨードメタン、ベンジルプロミド、(プロモメチル)ナフタレン等のアルキル化剤を用いることができる。化合物(3a-1)は化合物(3a)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

## [工程3-3]

本工程は、化合物(3a-2)をアミジンに変換して化合物(3b)を得る工程である。化合物(3a-2)と化合物(3a-3)とを反応させて化合物(3b)を得ることができる。溶媒としてはメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。化合物(3a-3)として、好ましくはメト

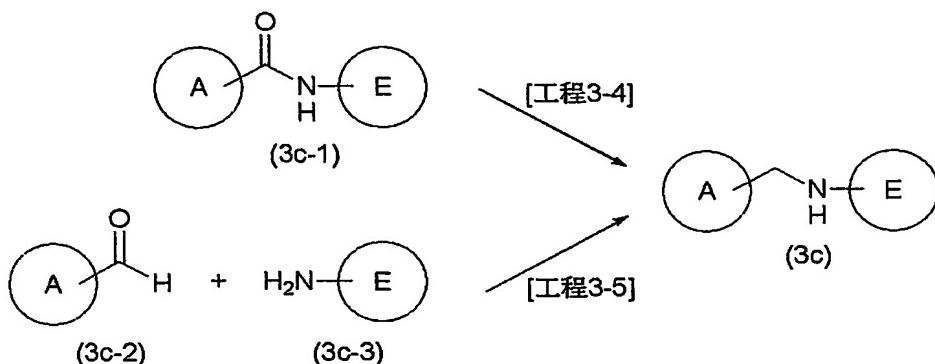
キシリアミン、ベンジルオキシアミン等のアルコキシアミンまたはシアナミド等を用いることができる。化合物(3a-3)は化合物(3a-2)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

## 【0172】

[製造方法3-2] 化合物(3c)の代表的製造方法

## 【0173】

## 【化34】



## 【0174】

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(3c-1)は、[製造方法1-1]に記載の方法を用いて製造することができる。化合物(3c-2)および化合物(3c-3)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## [工程3-4]

本工程は、化合物(3c-1)を還元して化合物(3c)を得る工程である。テトラビドロフラン等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤存在下、化合物(3c-1)を反応させることにより化合物(3c)を得ることができる。還元剤は化合物(3c-1)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

## [工程3-5]

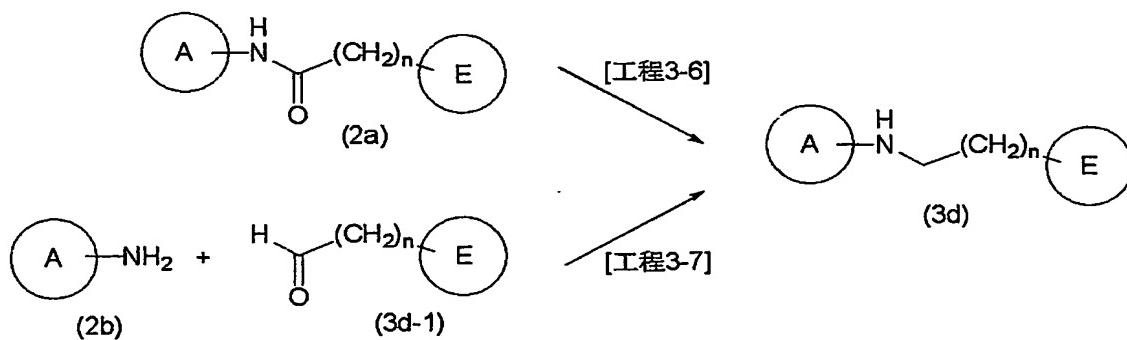
本工程は、化合物(3c-2)と化合物(3c-3)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(3c)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(3c)を製造することができる。

## 【0175】

[製造方法3-3] 化合物(3d)の代表的製造方法

## 【0176】

## 【化35】



## 【0177】

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(3d-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## [工程3-6]

本工程は、化合物(2a)を還元して化合物(3d)を得る工程である。[工程3-4]と同様の方法で化合物(3d)を製造することができる。

## [工程3-7]

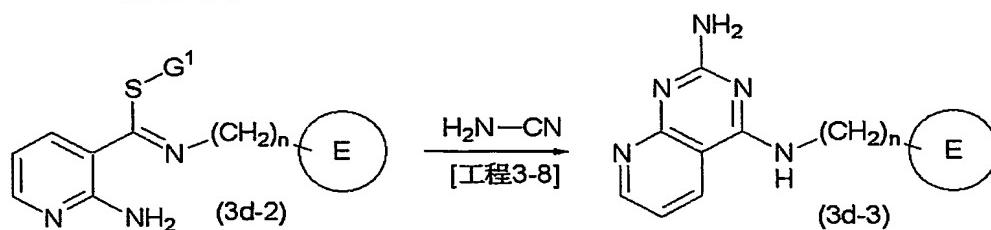
本工程は、化合物(2b)と化合物(3d-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(3d)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(3d)を製造することができる。

## 【0178】

[製造方法3-3-1] 化合物(3d)の製造方法

## 【0179】

## 【化36】



## 【0180】

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

## [工程3-8]

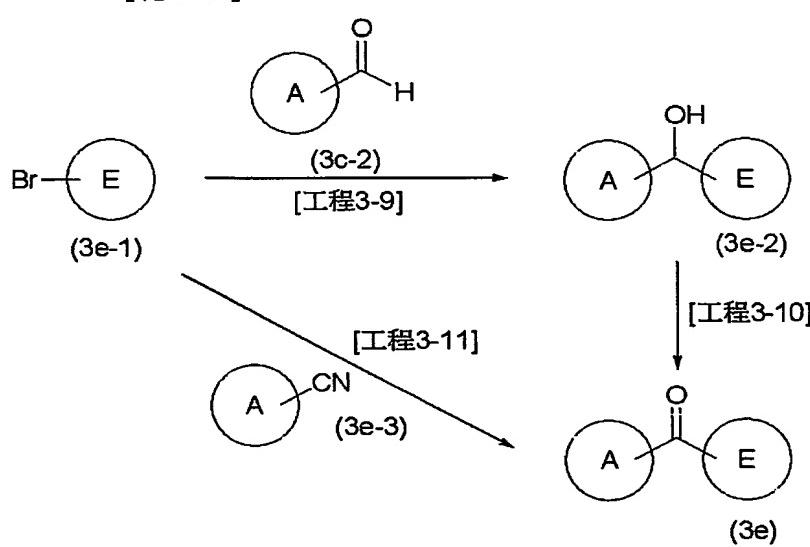
本工程は、化合物(3d-2)とシアナミドとを反応させて化合物(3d-3)工程である。溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。シアナミドは化合物(3d-2)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

## 【0181】

[製造方法3-4] 化合物(3e)の代表的製造方法

## 【0182】

## 【化37】



## 【0183】

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(3e-1)、化合物(3c-2)および化合物(3e-3)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## [工程3-9]

本工程は、化合物(3e-1)をグリニヤール試薬に変換した後、該グリニヤール試薬

と化合物（3c-2）とを反応させて化合物（3e-2）を得る工程である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、金属マグネシウムとジブロモエタン等の開始剤存在下、化合物（3e-1）のグリニヤール試薬を調製し、該グリニヤール試薬と化合物（3c-2）とを反応させることにより化合物（3e-2）を得ることができる。金属マグネシウムは化合物（3e-1）に対して1当量から1.2当量用いる。開始剤は化合物（3e-1）に対して触媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

#### 【工程3-10】

本工程は、化合物（3e-2）の水酸基を酸化して化合物（3e）を得る工程である。クロロホルム、アセトン等の溶媒中、二酸化マンガン等の酸化剤存在下、化合物（3e-2）を反応させることにより化合物（3e）を得ることができる。酸化剤は化合物（3e-2）に対して2当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

#### 【工程3-11】

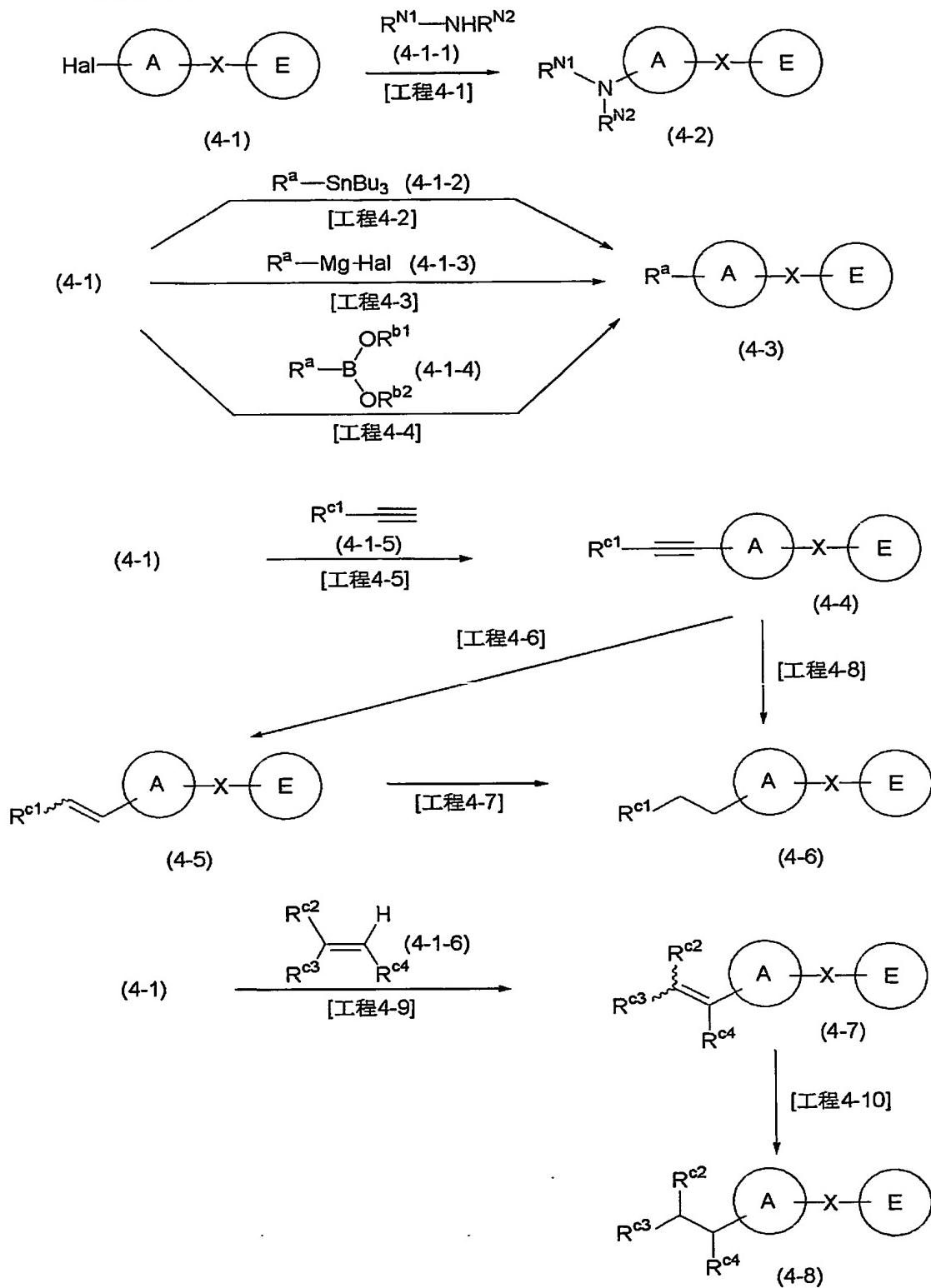
本工程は、化合物（3e-1）をグリニヤール試薬に変換した後、該グリニヤール試薬と化合物（3e-3）とを反応させ、次いで加水分解を行い化合物（3e）を得る工程である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、金属マグネシウムとジブロモエタン等の開始剤存在下、化合物（3e-1）のグリニヤール試薬を調製し、該グリニヤール試薬と化合物（3c-2）とを反応させ、次いで酸存在下加水分解することにより化合物（3e）を得ることができる。金属マグネシウムは化合物（3e-1）に対して1当量から1.2当量用いる。開始剤は化合物（3e-1）に対して触媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

#### 【0184】

【製造方法4-1】 化合物（I）におけるA（ただし、Aは少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5～10員ヘテロ環式基を意味する。）上の置換基の変換-1

#### 【0185】

## 【化38】



## 【0186】

[式中、A、X（ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}- (\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する）、EおよびHa1は、前記定義と同意義を意味する； $\text{R}^{\text{N}1}$ は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基を意味する； $\text{R}^{\text{N}2}$ は、水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する； $\text{R}^{\text{a}}$ は、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基または芳香族の5~10員ヘテロ環式基を意味する； $\text{R}^{\text{b}1}$ および $\text{R}^{\text{b}2}$ は、

それぞれ同一または異なって、水素原子またはC<sub>1</sub>～6アルキル基を意味する。また、R<sup>b</sup><sup>1</sup>およびR<sup>b</sup><sup>2</sup>は、一緒になって環状ホウ酸エステルを形成してもよい；R<sup>c</sup><sup>1</sup>、R<sup>c</sup><sup>2</sup>、R<sup>c</sup><sup>3</sup>およびR<sup>c</sup><sup>4</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>2</sub>～6アルケニル基、C<sub>2</sub>～6アルキニル基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基、C<sub>6</sub>～10アリール基または5～10員ヘテロ環式基を意味する。】

#### [工程4-1]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-1)とを反応させて化合物(4-2)を得る工程である。溶媒としては、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等用いることができる。また、無溶媒で反応を行うこともできる。反応は封管中で行うのが好ましく、反応時間は1時間から60時間であり、反応温度は50℃から200℃である。なお、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を、化合物(4-1)に対して2当量から過剰量加えてもよい。

#### [工程4-2]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-2)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-2)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)等を使用することができる。溶媒としては、トルエン、1,4-ジオキサン、キシレン等を使用することができる。化合物(4-1-2)は化合物(4-1)に対して2当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は100℃から140℃であり、反応時間は1時間から24時間である。

#### [工程4-3]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-3)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-3)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(I I)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(I I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を使用することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等を使用することができる。化合物(4-1-3)は化合物(4-1)に対して3当量から過剰量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

#### [工程4-4]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-4)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-4)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、酢酸パラジウム(I I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。良好な結果を得るために、リン配位子(例えばトリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等)を、化合物(4-1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム等を使用することができる。本反応は好ましくは窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行い、溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、水等を使用することができる。使用する試薬により、テトラブチルアンモニウムプロミド等の四級アンモニウム塩を加えて行うこともできる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05

当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

#### [工程4-5]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-4)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-4)を得ることができる。触媒としては、酢酸パラジウム(I I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジン等を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、トルエン等を用いることができる。また良好な結果を得るために、化合物(4-1)に対して0.1当量から0.3当量のヨウ化銅(I)やテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加してもよい。化合物(4-1-5)は化合物(4-1)に対して1当量から5当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は30分から24時間である。

#### [工程4-6]

本工程は、化合物(4-4)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-5)を得る工程である。テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下においてリンドラー触媒またはパラジウム-硫酸バリウム等の触媒を用いることにより、化合物(4-5)を得ることができる。好ましい溶媒は酢酸エチルである。良好な結果を得るために、化合物(4-4)に対して0.1当量から1当量のキノリンを添加してもよい。触媒は化合物(4-4)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は15分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

#### [工程4-7]

本工程は、化合物(4-5)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下においてパラジウム-炭素、ラネーニッケル、ニ酸化白金等の触媒を用いることにより、化合物(4-6)を得ることができる。触媒は化合物(4-5)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は5分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

#### [工程4-8]

本工程は、化合物(4-4)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-6)を製造することができる。

#### [工程4-9]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-7)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-7)を得ることができる。触媒としては、酢酸パラジウム(I I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。また良好な結果を得るために、リン配位子(例えばトリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル等を、化合物(4-1)に対して0.25当量から1.5当量

添加してもよい。化合物（4-1-6）は化合物（4-1）に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物（4-1）に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物（4-1）に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は5分から24時間である。

【工程4-10】

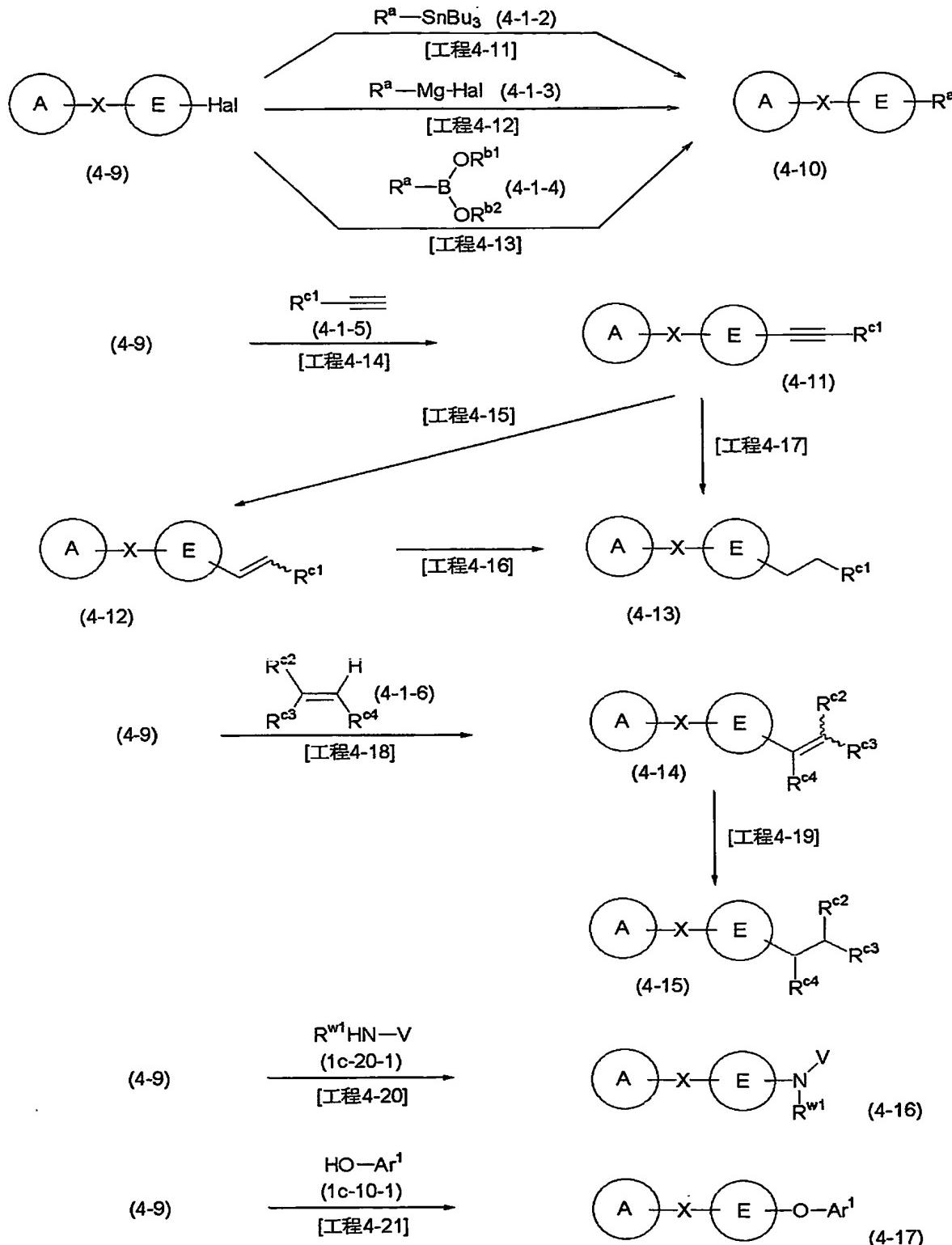
本工程は、化合物（4-7）を還元して化合物（4-8）を得る工程である。【工程4-7】と同様の方法で化合物（4-8）を製造することができる。

【0187】

【製造方法4-2】 化合物（I）におけるE上の置換基の変換-1

【0188】

## 【化39】



## 【0189】

[式中、 $A$ 、 $X$ （ただし、 $X$ が式 $-CH_2-NH-(CH_2)_n-$ で表される基または式 $-NH-CH_2-(CH_2)_n-$ で表される基である場合を除く； $n$ は、0ないし3の整数を意味する）、 $E$ 、 $Hal$ 、 $R^a$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ 、 $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$ 、 $R^{c4}$ 、 $R^{w1}$ 、 $V$ および $Ar^1$ は、前記定義と同意義を意味する。]

## [工程4-11]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-2)とを反応させて化合物(4-10)

)を得る工程である。[工程4-2]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-12]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-3)とを反応させて化合物(4-10)を得る工程である。[工程4-3]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-13]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-4)とを反応させて化合物(4-10)を得る工程である。[工程4-4]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-14]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-11)を得る工程である。[工程4-5]と同様の方法で化合物(4-11)を製造することができる。

[工程4-15]

本工程は、化合物(4-11)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-12)を得る工程である。[工程4-6]と同様の方法で化合物(4-12)を製造することができる。

[工程4-16]

本工程は、化合物(4-12)を還元して化合物(4-13)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-13)を製造することができる。

[工程4-17]

本工程は、化合物(4-11)を還元して化合物(4-13)を得る工程である。[工程4-8]と同様の方法で化合物(4-13)を製造することができる。

[工程4-18]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-14)を得る工程である。[工程4-9]と同様の方法で化合物(4-14)を製造することができる。

[工程4-19]

本工程は、化合物(4-14)を還元して化合物(4-15)を得る工程である。[工程4-10]と同様の方法で化合物(4-15)を製造することができる。

[工程4-20]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)とを反応させて化合物(4-16)を得る工程である。テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等の触媒、2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル等のリン配位子およびナトリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(4-16)を得ることができる。化合物(1c-20-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して1.5当量から過剰量用いる。リン配位子は化合物(4-9)に対して0.25当量から1.5当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[工程4-21]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(4-17)を得る工程である。テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の触媒および炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ピリジン等の塩基存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)

に対して 1 当量から 3 当量用いる。触媒は化合物 (4-9) に対して 0.5 当量から 3 当量用いる。塩基は化合物 (4-9) に対して 2 当量から 10 当量用いる。反応温度は 50 ℃から還流温度であり、反応時間は 1 時間から 48 時間である。

### [工程4-20]および[工程4-21]の別法

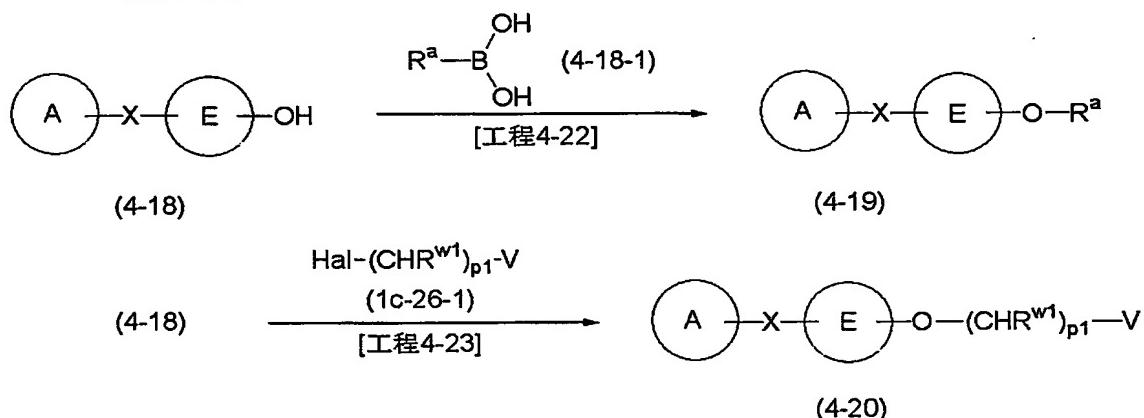
Eがフリル基またはチエニル基の場合、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、塩化銅(I)等の触媒、炭酸セシウム等の塩基および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)とを反応させることにより、それぞれ化合物(4-16)または化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は80℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[0 1 9 0]

### 〔製造方法 4-3〕 化合物（I）におけるE上の置換基の変換-2

[0191]

[化 4 0 ]



[0192]

[式中、A、X（ただし、Xが式-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する）、E、R<sup>a</sup>、R<sup>w 1</sup>、p<sub>1</sub>およびVは、前記定義と同意義を意味する。]

[工程 4-22]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを反応させて化合物(4-19)を得る工程である。化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-19)を得ることができる。触媒としては、酢酸銅(II)等の銅触媒を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンを用いる。本反応は好ましくは酸素存在下で行う。良好な結果を得るためにモレキュラーシーブス4Aを添加してもよい。化合物(4-18-1)は化合物(4-18)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(4-18)に対して0.1当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-18)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から50℃であり、反応時間は24時間から5日間である。

[工程 4 - 23]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(4-20)を得る工程である。N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させることにより化

合物(4-20)を得ることができる。良好な結果を得るために、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを添加してもよい。反応温度は室温から160℃であり、反応時間は10分から48時間である。

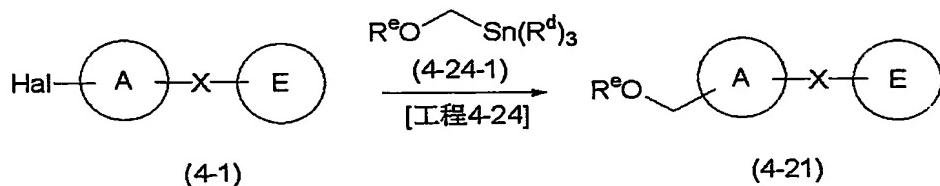
別法としては、光延反応を用いる手法がある。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(4-18)、化合物(1c-26-1)、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(4-20)を得ることができる。化合物(1c-26-1)は化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。トリフェニルホスフィンは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0193]

[製造方法4-4] 化合物(I)におけるA(ただし、Aは少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5~10員ヘテロ環式基を意味する。)上の置換基の変換-2

[0194]

【化 4 1】



[01951]

[式中、A、X（ただし、Xが式-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する）、EおよびHa1は、前記定義と同意義を意味する；R<sup>d</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；R<sup>e</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基または5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。】

[工程 4 - 2 4]

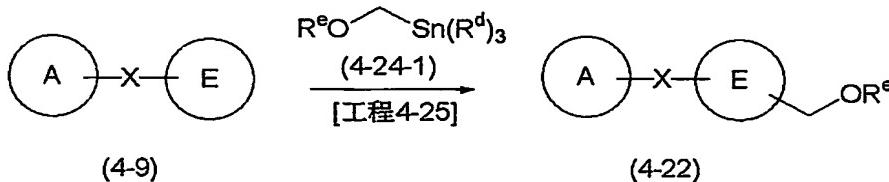
本工程は、化合物（4-1）と化合物（4-24-1）とを反応させ、化合物（4-21）を得る工程である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、用いる溶媒は出发原料、使用する試薬により異なるが、N-メチルピロリジノン、1, 4-ジオキサンなどを用いることができる。触媒として酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）またはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などを用いることができる。良好な結果を得るために、リン配位子、好ましくはトリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセンなどを添加してもよい。化合物（4-24-1）は化合物（4-1）に対して1当量から10当量用いる。触媒は化合物（4-1）に対して0.001当量から0.2当量用いる。リン配位子は化合物（4-1）に対して0.001当量から0.4当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[01961]

〔製造方法 4-5〕 化合物 (I) における E 上の置換基の変換-3

[0197]

## 【化42】



## 【0198】

[式中、A、X（ただし、Xが式 $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{(CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{(CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する）、E、Hal、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は、前記定義と同意義を意味する。]

## 【工程4-25】

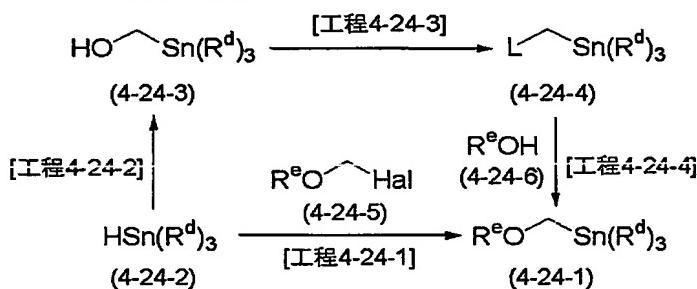
本工程は、化合物（4-9）と化合物（4-24-1）とを反応させ、化合物（4-22）を得る工程である。[工程4-24]と同様の方法で化合物（4-22）を製造することができる。

## 【0199】

（化合物（4-24-1）の製造方法）

## 【0200】

## 【化43】



## 【0201】

[式中、L、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は前記定義と同意義を意味する。]

化合物（4-24-2）は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## 【工程4-24-1】

本工程は、化合物（4-24-2）と化合物（4-24-5）とを反応させ、化合物（4-24-1）を得る工程である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基により化合物（4-24-2）の水素原子を引き抜き、ついで化合物（4-24-5）とを反応させることにより化合物（4-24-1）を得ることができる。化合物（4-24-5）としては、クロロメチルエチルエーテル、クロロメチルベンジルエーテル等を用いることができる。強塩基は化合物（4-24-2）に対して1当量から2当量用いる。化合物（4-24-5）は化合物（4-24-2）に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

## 【工程4-24-2】

本工程は、化合物（4-24-2）とホルムアルデヒド等価体と反応させ、化合物（4-24-3）を得る工程である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基により化合物（4-24-2）の水素原子を引き抜き、ついでパラホルムアルデヒドとを反応させることにより化合物（4-24-3）を得ることができる。強塩基は化合物（4-24-2）に対して1当量から2当量用いる。ホルムアルデヒド等価体は化合物（4-24-2）に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

## 【工程4-24-3】

本工程は、化合物（4-24-3）の水酸基を脱離基に変換して化合物（4-24-4）を得る工程である。

しがメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の場合、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物（4-24-3）およびメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリド等のスルホン酸ハライドを反応させることにより化合物（4-24-4）を得ることができる。有機塩基は化合物（4-24-3）に対して1当量から3当量用いる。スルホン酸ハライドは化合物（4-24-3）に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

しが臭素原子またはヨウ素原子の場合、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン存在下、化合物（4-24-3）に四臭化炭素、N-ブロモスクシンイミドまたはN-ヨードスクシンイミドなどのハロゲン化剤を作用させることにより化合物（4-24-4）を得ることができる。トリフェニルホスフィンは化合物（4-24-3）に対して1当量から2当量用いる。ハロゲン化剤は化合物（4-24-3）に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程4-24-4]

本工程は、化合物（4-24-4）と化合物（4-24-6）とを反応させて化合物（4-24-1）を得る工程である。N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基を用いて化合物（4-24-4）の水素原子を引き抜き、化合物（4-24-6）と反応させることにより化合物（4-24-1）を得ることができる。化合物（4-24-6）は化合物（4-24-4）に対して1当量から10当量用いる。塩基は化合物（4-24-4）に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

#### 【実施例】

##### 【0202】

本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

##### 【0203】

###### 製造例1. キノリン-6-カルバルデヒド

窒素雰囲気下、-70℃に冷却した6-ブロモキノリン(5 g, 24.0 mmol)のジエチルエーテル(20 mL)溶液にn-ブチルリチウム(19.2 mL, 1.5 Mヘキサン溶液)を滴下し、さらにN、N-ジメチルホルムアミド(3.7 mL, 48.0 mmol)のジエチルエーテル溶液を加え-70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(320 mg, 8.5%)を黄色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.52-7.56(1H, m), 8.21-8.22(2H, m), 8.33-8.36(1H, m), 8.37(1H, s), 9.06-9.07(1H, m), 10.2(1H, s).

##### 【0204】

###### 製造例2. 4-ブロモ-1-ブチル-2-メチルベンゼン

氷水で冷却した3-ブロモトルエン(25 g, 0.146 mol)およびn-ブチリルクロリド(22.9 mL, 0.129 mol)の二硫化炭素(100 mL)溶液に、塩化アルミニウム(38.9 g, 0.292 mol)を数回に分けて加え、徐々に室温まで戻しながら18時間攪拌した。反応液を氷水(120 mL)および濃塩酸(10 mL)の混合液に注ぎ込み、10分攪拌した。その後、ヘキサンで抽出し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、1-(4-ブロモ-2-メチル-1-フェニル)-1-ブタン-1-オン(7.77 g, 22%)を淡黄色油状物として得た。得られた化合物のジエチレングリコール(40 mL)溶液に、ヒドラ

ジン一水和物 (4. 52 g, 90. 2 mmol) および水酸化カリウム (4. 16 g, 74. 1 mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌し、さらに160°Cで終夜攪拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物 (5. 01 g, 69%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.90(3H, t, J=2Hz), 1.32–1.36(2H, m), 1.51–1.55(2H, m), 2.27(3H, s), 2.52(2H, t, J=7.6Hz), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.23(1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 7.26–7.27(1H, m).

### 【0205】

#### 製造例3. (4-ブチル-3-メチルフェニル)-キノリン-6-イル-メタノール

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2. 5 mL) に、マグネシウム (83 mg, 3.40 mmol)、4-ブロモ-1-ブチル-2-メチルベンゼン (722 mg, 3.18 mmol) および開始剤として触媒量の1, 2-ジブロモエタンを加え、加熱還流下、10分攪拌した。この溶液を0°Cまで冷却し、キノリン-6-カルバルデヒド (100 mg, 6.36 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液を加え、さらにその温度で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物 (152 mg, 78%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.34–1.43(2H, m), 1.49–1.57(2H, m), 1.64(1H, brs), 2.28(3H, s), 2.57(2H, t, J=8.0Hz), 5.97(1H, brs), 7.10–7.17(3H, m), 7.38–7.42(1H, m), 7.66–7.68(1H, m), 7.93(1H, s), 8.03–8.05(1H, m), 8.16–8.18(1H, m), 8.87–8.88(1H, m).

### 【0206】

#### 製造例4. 4-ベンジルオキシベンジルアミン

4-ベンジルオキシベンジルクロリド (25 g, 0.107 mol) をN, N-ジメチルホルムアミド (75 mL) に溶解した溶液にカリウム フタルイミド (20 g, 0.108 mol) を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン (37 g, 定量的) を薄茶色固体として得た。

次に、得られた2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン (37 g, 0.107 mol) のエタノール (1 L) 溶液に、ヒドラジン一水和物 (8.04 g, 0.161 mol) を加え、加熱還流下、8時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、水を加えエタノールを減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水、2N水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1；以下、NHシリカゲルは富士シリシア製のものを使用した。）で精製し、標記化合物 (15 g, 64%) を白色固体として得た。

### 【0207】

#### 製造例5. 3-ベンジルオキシベンジルアミン

氷冷下、3-ベンジルオキシベンジルアルコール (3.0 g, 14.0 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (1.39 mL, 16.8 mmol) およびトリエチルアミン (2.34 mL, 16.8 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）で精製し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチルベンゼン (2.2 g, 67%) を無色油状物として得た。

次に、イミノジカルボキシリックアシッドジ-tert-ブチルエステル (2.12

g, 8. 76 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (13 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0. 39 g, 9. 86 mmol, 60% in oil) を加え、60℃で6時間攪拌し、1-ベンジルオキシー-3-クロロメチルベンゼン (1. 0 g, 4. 30 mmol) を加え、さらに60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、ジクロロメタンと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリックアシッド ジ-tert-ブチルエステル (691 mg, 39%) を淡黄色油状物として得た。

最後に、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリックアシッド ジ-tert-ブチルエステル (691 mg, 1. 67 mmol) を氷冷し、トリフルオロアセティックアシッド (3 mL) を加え、30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、白色ロウ状固体として標記化合物 (292 mg, 82%) を得た。このものをこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0208】

##### 製造例6. 4-フェノキシベンジルアミン

氷水で冷却した4-フェノキシベンゾイックアシッド (5. 0 g, 23. 3 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (2. 20 g, 58. 3 mmol) および濃硫酸のジエチルエーテル溶液 (1. 6 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールを加えた後室温まで戻し、30分攪拌した。再度その反応液を冷却し、酢酸エチルと2N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を10%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより無色固体として4-フェノキシベンジルアルコール (4. 66 g, 定量的) を得た。この4-フェノキシベンジルアルコールを用いて、製造例5と同様の反応を行い標記化合物 (886 mg) を薄茶色固体として得た。

#### 【0209】

##### 製造例7. 3-フェノキシベンジルアミン

製造例5と同様の手法を用いて、3-フェノキシベンジルアルコールから標記化合物を薄茶色固体として得た。

#### 【0210】

##### 製造例8. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミン

実施例3で合成したキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド (2. 67 g, 7. 25 mmol) にトリフルオロ酢酸 (5 mL) およびチオアニソール (3滴) を加え、室温で14時間攪拌し、次いで50℃で4時間攪拌し、最後に70℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (433 mg, 22%) を無色固体として得た。

#### 【0211】

##### 製造例9. C-ビフェニル-3-イルメチルアミン

窒素雰囲気下、3-シアノフェニルボロニックアシッド (1. 0 g, 6. 81 mmol) およびプロモベンゼン (1. 07 g, 6. 81 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液にテトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (0) (0. 393 g, 0. 341 mmol) および炭酸セシウム (2. 77 g, 8. 51 mmol) を加え、加熱還流下、4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、ビフェニル-3-カルボニトリル (821 mg, 67%) を黄色固体として得た。

次に、氷水で冷却した水素化アルミニウムリチウム (0. 435 g, 11. 5 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、得られたビフェニル-3-カルボニトリル (

821mg, 4.58mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールおよび水 (9:1) の混合溶液を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトを用いて濾過を行い不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物 (527mg, 63%) を茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

### 【0212】

#### 製造例10. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (4-ベンジルオキシフェニル)-アミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド (500mg, 2.89mmol) および4-ベンジルオキシベンジルアミン (681mg, 2.89mmol) のジクロロメタン (25mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.53g, 3.47mmol) およびトリエチルアミン (0.96mL, 6.94mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (194mg, 19%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.11(2H, s), 7.00–7.02(2H, m), 7.32–7.45(5H, m), 7.48–7.51(1H, m), 7.57–7.59(2H, m), 7.86(1H, brs), 8.11–8.14(1H, m), 8.19–8.21(1H, m), 8.26–8.28(1H, m), 8.38–8.39(1H, m), 9.00–9.01(1H, m).

### 【0213】

#### 製造例11. 4-ベンジルオキシ-N-キノリン-6-イル-ベンズアミド

6-アミノキノリン (500mg, 3.47mmol) および4-ベンジルオキシベンゾイックアシッド (792mg, 3.47mmol) のジクロロメタン (25mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.84g, 4.16mmol) およびトリエチルアミン (0.58mL, 4.16mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (218mg, 18%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.16(2H, s), 7.08–7.10(2H, m), 7.36–7.47(6H, m), 7.65–7.68(1H, m), 7.89–7.91(1H, m), 7.97(1H, brs), 8.08–8.10(1H, m), 8.15–8.17(1H, m), 8.49–8.50(1H, m), 8.84–8.86(1H, m).

### 【0214】

#### 製造例12. 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

4-シアノフェノール (3.0g, 25.2mmol) および3-フルオロベンジルブロミド (3.1mL, 25.2mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30mL) 溶液に炭酸カリウム (8.71g, 63.0mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル (5.31g, 93%) を無色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (1.25g, 133.0mmol) のテトラヒドロフラン (15mL) 溶液に、4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル (218mg, 0.615mmol) のテトラヒドロフラン (12mL) 溶液を氷冷下で加え、室温で19時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9:1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、氷冷下30分攪拌した。その溶液をセライトを用いて濾過し、不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (1.33g, 44%) を黄色固体として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

### 【0215】

#### 製造例13. イソキノリン-6-カルボキシリックアシッド

氷冷した濃硫酸 (360g) に五酸化二リン (40g) を加えて調製した溶液に、氷冷し

た濃硫酸 (20 g) に (4-ブロモベンジリデン) - (2, 2-ジエトキシエチル) アミン (4-ブロモベンズアルデヒドより、J. Org. Chem., vol. 48, 3344-3346 (1983) に記載の方法で合成した。) (51.4 g, 0.189 mmol) を加えて調製した溶液を氷冷下加え、160℃で2時間攪拌した。反応液を徐々に0℃まで冷却し、セライトを用いて濾過し、ろ液を炭酸ナトリウムで中和した。その溶液をさらにセライトを用いて濾過し、そのろ液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、6-ブロモイソキノリン (482 mg, 1.2%) を橙色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、6-ブロモイソキノリン (382 mg, 1.84 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.8 mL) 溶液にジンク シアニド (431 mg, 3.67 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (0) (42 mg, 0.0367 mmol) を加え、100℃で1時間攪拌した。さらにテトラキス (トリフェニルホスphin) パラジウム (0) (42 mg, 0.0367 mmol) を加え、100℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、イソキノリン-6-カルボニトリル (234 mg, 83%) を黄色固体として得た。

最後に、イソキノリン-6-カルボニトリル (51 mg, 0.331 mmol) をジエチレングリコール (1.0 mL) に溶解し、水酸化カリウム (9 mg, 0.166 mmol) を加え、160℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、析出した固体を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (12 mg, 21%) を黄色固体として得た。

### 【0216】

#### 製造例14. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド

5-アミノ-2-クロロピリジン (10 g, 0.078 mmol) およびオキザルアセティックアシッド ジエチルエステル (14.7 g, 0.078 mmol) を90℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルを加え、析出した黄色固体を濾過により取り除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、2-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)-ブロード-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル (4.8 g, 21%) を黄色油状物として得た。

得られた2-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)-ブロード-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル (4.8 g, 16.1 mmol) をDowtherm A (ダウサームA; 商標) (300 mL) に加え、210℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンを加え析出した固体を集め、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより6-クロロ-4-ヒドロキシ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル (1.38 g, 34%) を薄茶色固体として得た。

得られた6-クロロ-4-ヒドロキシ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル (502 mg, 1.99 mmol) にチオニルクロリド (10 mL) を加え、加熱還流下、7時間攪拌した。過剰のチオニルクロリドを減圧下留去し、4, 6-ジクロロ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル (522 mg, 97%) を薄茶色固体として得た。窒素雰囲気下、得られた固体の一部 (200 mg, 0.738 mmol) をジメチルスルホキシド (30 mL) に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスphin) パラジウム (0) (171 mg, 0.148 mmol) およびギ酸ナトリウム (251 mg, 3.69 mmol) を加え、100℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル (49 mg, 33%) を無色固体として得た。

得られた固体をメタノール (1.0 mL) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (0

. 3 mL) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水を加え、1 N 塩酸を用いて、pH を 3 から 4 に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物 (29 mg, 69%) を白色固体として得た。

## 【0217】

製造例 15. C-(4-フェノキシピリジン-2-イル)-メチルアミン

4-フェノキシピリジン (3.0 g, 17.5 mmol) のジクロロメタン (500 mL) 溶液に、氷冷下 3-クロローパーベンゾイックアシッド (5.18 g, 21.0 mmol) を加え、22 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 10 分攪拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-フェノキシピリジン N-オキシド (3.3 g, 定量的) を淡黄色固体として得た。

得られた固体 (3.3 g, 17.6 mmol) をアセトニトリル (18 mL) に溶解し、トリメチルシリル シアニド (6.6 mL, 52.8 mmol) とトリエチルアミン (4.9 mL, 35.2 mmol) を加え、加熱還流下、5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系 = 4 : 1) で精製し、4-フェノキシピリジン-2-カルボニトリル (2.5 g, 73%) を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (725 mg, 19.1 mmol) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液に、得られた 4-フェノキシピリジン-2-カルボニトリルの一部 (1.5 g, 7.65 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を氷冷下で加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9 : 1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (730 mg, 48%) を薄茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

## 【0218】

製造例 16. 3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン

製造例 4 と同様の手法を用いて、3-(4-フルオロフェノキシ) ベンジルプロミド (944 mg, 3.36 mmol) から標記化合物 (790 mg, 定量的) を淡黄色固体として得た。

## 【0219】

製造例 17. 3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルアミン

3-(4-メトキシフェノキシ) ベンズアルデヒド (5.0 g, 21.9 mmol) のメタノール (35 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.86 g, 22.8 mmol) を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) に溶解した溶液を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸にて中和した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより (3-(4-メトキシフェノキシ)-フェニル)-メタノール (5.3 g, 定量的) を無色油状物として得た。

得られた (3-(4-メトキシフェノキシ)-フェニル)-メタノール (2.0 g, 8.73 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.81 mL, 10.5 mmol) およびトリエチルアミン (1.46 mL, 10.5 mmol) を加え、19 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルエステル (2.4 g, 89%) を薄茶色油状物として得た。

次に、製造例 4 と同様の手法を用いて、得られたメタンスルホニックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルエステル (2.4 g, 7.78 mmol) から標記化合物 (859 mg, 89%) を淡黄色固体として得た。

## 【0220】

製造例 18. 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミン

製造例17と同様の手法により、3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアルデヒド(5.01g, 18.8mmol)から標記化合物(2.63g)を茶色油状物として得た。

### 【0221】

#### 製造例19. 3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン

3-フルオロフェノール(500mg, 4.46mmol)および3-フルオロベンゾニトリル(540mg, 4.46mmol)のジメチルスルホキシド(1.0mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(500mg, 4.46mmol)を加え、140℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系=4:1)で精製し、3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンゾニトリル(313mg, 33%)を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(139mg, 3.68mmol)のテトラヒドロフラン(3.0mL)溶液に、得られた3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンゾニトリル(313mg, 1.47mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で18時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で10分攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(285mg, 89%)を黄色油状物として得た。

### 【0222】

#### 製造例20. 4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

4-シアノフェノール(2.0g, 16.8mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン(6.6g, 25.2mmol)、フルフリルアルコール(1.65g, 16.8mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(3.97mL, 25.2mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製、得られた粗精製物をさらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-フラン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(106mg, 3%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(50mg, 1.33mmol)のテトラヒドロフラン(1.0mL)溶液に、得られた4-フラン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(106mg, 0.532mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で4時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(76mg, 70%)を黄色固体として得た。

### 【0223】

#### 製造例21. 4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

2-チオフェンメタノール(2.0g, 17.5mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド(1.63mL, 21.0mmol)およびトリエチルアミン(2.93mL, 21.0mmol)を加え、13時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド 2-チオフェン-2-イルメチルエステル(2.4g)を茶色油状物として得た。

次に、得られたメタンスルホニックアシッド 2-チオフェン-2-イルメチルエステル(2.4g, 12.6mmol)およびp-シアノフェノール(1.50g, 12.6mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液に炭酸カリウム(4.35g, 32.5mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し

、4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(1.88g)を白色固体として得た。

さらに、水素化アルミニウムリチウム(220mg, 5.80mmol)のテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液に、得られた4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(500mg, 2.32mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で4時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(415mg, 82%)を無色固体として得た。

#### 【0224】

##### 製造例22. 4-(チオフェン-3-イルメチル)-ベンジルアミン

製造例21と同様の手法により、3-チオフェンメタノールから標記化合物(419mg)を薄茶色固体として得た。

#### 【0225】

##### 製造例23. 4-(1-フェニル-エトキシ)-ベンジルアミン

4-ブロモベンゾニトリル(500mg, 2.75mmol)およびS-(-)- $\alpha$ -フェニルエチルアルコール(403mg, 3.30mmol)のトルエン(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(220mg, 5.49mmol; 60% in oil)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(38mg, 0.0413mmol)および2,2-ビス(ジ-p-トリルfosfino)-1,1-ビナフチル(67mg, 0.099mmol)を加え、70℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-(1-フェニル-エトキシ)-ベンゾニトリル(15.9mg, 26%)を無色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(68mg, 1.78mmol)のテトラヒドロフラン(5.0mL)溶液に、得られた4-(1-フェニル-エトキシ)-ベンゾニトリル(15.9mg, 0.712mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、メタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(17.2mg, 定量的)を黄色油状物として得た。

#### 【0226】

##### 製造例24. C-(6-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン

2,6-ジブロモピリジン(20g, 84.4mmol)およびフェノール(7.94g, 84.4mmol)のジメチルスルホキシド(200mL)溶液に、カリウムtert-ブロトキシド(9.47g, 84.4mmol)を加え、160℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、2-ブロモ-6-フェノキシ-ピリジン(19.6g, 93%)を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、得られた2-ブロモ-6-フェノキシ-ピリジン(1.0g, 4.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液にジンクシアニド(940mg, 8.0mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(924mg, 0.8mmol)を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、6-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリル(524mg, 67%)を白色固体として得た。

さらに、得られた6-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリル(100mg, 0.

51 mmol) のメタノール (5.0 mL) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下 (1 気圧) 、室温で 24 時間振盪した。触媒を濾過により除去し、ろ液を濃縮することにより標記化合物 (65 mg, 64%) を無色油状物として得た。

### 【0227】

#### 製造例 25. C - (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル (1.79 g, 11.6 mmol) および 3-ブロモフェノール (2.00 g, 11.6 mmol) のジメチルスルホキシド (22 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.76 g, 12.8 mmol) を加え、70°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル (2.00 g, 62%) を黄色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (204 mg, 5.39 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、得られた 5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル (1.01 g, 3.59 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。その後、水素化アルミニウムリチウム (68 mg, 1.80 mmol) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物と脱ブロモ体の混合物 (740 mg) を薄茶色油状物として得た。この混合物は精製分離ができないので、精製することなく次の反応に用いた。

### 【0228】

#### 製造例 26. C - (5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

レゾルシノール (10 g, 90.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、炭酸カリウム (12.6 g, 90.8 mmol) およびベンジルプロミド (10.8 mL, 90.8 mmol) を加え、60°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、3-ベンジルオキシフェノール (6.0 g, 33%) を薄茶色油状物として得た。

得られた 3-ベンジルオキシフェノール (2.6 g, 13.0 mmol) および 5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル (2.0 g, 13.0 mmol) のジメチルスルホキシド (25 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.98 g, 14.0 mmol) を加え、70°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル (110 mg, 2.8%) を薄茶色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (27 mg, 0.716 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液に、上記で得られた 5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル (110 mg, 0.358 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物 (80 mg, 72%) を赤色固体として得た。この化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

### 【0229】

#### 製造例 27. ナトリウム 4-(((2-アミノピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-フェノレート

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (10 g, 81.9 mmol) のメタノール (45 m

L) 溶液に、ラネーニッケル（3 g）および7Nアンモニア水溶液（45 mL）を加え、水素雰囲気下（1気圧）、室温で21時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮し、4-アミノメチルフェノール（10 g、定量的）を薄緑色固体として得た。

次に、2-アミノニコチニックアシド（3.0 g, 21.7 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（30 mL）溶液を氷水で冷却し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（3.51 g, 26 mmol）、（3-ジメチルアミノプロピル）-エチルカルボジイミド（4.04 g, 26 mmol）および得られた4-アミノメチルフェノール（3.0 g, 21.7 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液を加え、その温度で18時間攪拌した。反応液を食塩水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、NHシリカゲルを用いて濾過を行い、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール（90 mL）に溶解し、1N水酸化ナトリウム（17.8 mL, 17.8 mmol）を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物（5.66 g）を淡黄色固体として得た。

### 【0230】

#### 製造例28. (4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtert-ブロキシド（7.44 g, 77.4 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.38 g, 0.415 mmol）およびrac-2,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1-ビナフチル（0.172 g, 0.277 mmol）の混合物に、4-ブロモベンゾニトリル（10 g, 55.3 mmol）およびベンジルアミン（11.8 g, 0.11 mol）のトルエン（100 mL）溶液を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル（11.1 g, 96%）を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（911 mg, 24.0 mmol）のテトラヒドロフラン（60 mL）溶液に、得られた4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル（2.0 g, 9.61 mmol）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物（2.0 g、定量的）を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

### 【0231】

#### 製造例29. (4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtert-ブロキシド（7.44 g, 77.4 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.38 g, 0.415 mmol）およびrac-2,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1-ビナフチル（0.172 g, 0.277 mmol）の混合物に、4-ブロモベンゾニトリル（10 g, 55.3 mmol）およびベンジルアミン（6.5 mL, 0.11 mol）のトルエン（100 mL）溶液を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル（6.7 g, 63%）を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（1.17 g, 30.9 mmol）のテトラヒドロフラン（60 mL）溶液に、得られた4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル（2.0 g, 10.3 mmol）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液を加え、室温で22時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物（2.0 g, 98%）を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

### 【0232】

#### 製造例30. (4-アミノメチルベンジル)-フェニルアミン

4-シアノベンズアルデヒド(1.0 g, 7.6.3 mmol)およびアニリン(4.48 mL, 7.6.3 mmol)のテトラヒドロフラン(370 mL)溶液に、酢酸(21.9 mL, 0.383 mol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(32.3 g, 0.153 mol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、4-フェニルアミノメチルーベンゾニトリル)(5.1 g, 32%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(0.91 g, 2.4 mmol)のテトラヒドロフラン(60 mL)溶液に、得られた4-フェニルアミノメチルーベンゾニトリル(2.0 g, 9.61 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(1.98 g, 97%)を黄色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

### 【0233】

#### 製造例 31. 5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(2 g, 13 mmol)、3-フルオロフェノール(1.75 g, 15.6 mmol)および炭酸カリウム(3.6 g, 26 mmol)をジメチルスルホキシド(15 mL)に懸濁し、室温で16時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1)にて精製し、標記化合物(670 mg, 3.1 mmol, 23.5%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.08-7.26 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.49 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.81 (1H, d, J=4.0Hz).

### 【0234】

#### 製造例 32. C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例 31 に記載の 5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル(670 mg, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(460 mg, 12 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を N H シリカゲルで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物(570 mg, 2.42 mmol, 80.7%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.08 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=3.6Hz), 6.66-6.70 (1H, m), 6.88-6.99 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz).

### 【0235】

#### 製造例 33. C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(0.80 g, 5.2 mmol)、フェノール(1.0 g, 10.4 mmol)および炭酸カリウム(2.2 g, 15.6 mmol)をジメチルスルホキシド(30 mL)に懸濁し、室温で15.5時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を3回行った。有機層に N H シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=8:1)にて精製し、5-フェノキシチオフェン-2-カルボニトリル(720 mg, 3.6 mmol, 69.2%)を無色油状物として得た。

この油状物のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(540 mg, 14.4 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=4:1)にて精製し、標記化合物(570 mg, 2.8 mmol, 77.2%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.34 (2H, brs), 3.78-3.82 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=4.0Hz), 6.65-6.68 (1H, m), 7.04-7.14 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m).

### 【0236】

製造例34. 5-フェノキシチオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロ-チオフェン-2-カルボニトリル(1.5 g, 9.7 mmol)、フェノール(1.8 g, 19.4 mmol)および炭酸カリウム(4.0 g, 29.1 mmol)をジメチルスルホキシド(20 mL)に懸濁し、60℃で50分攪拌し、さらに室温で終夜攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を4回行った後、有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン：酢酸エチル=20:1ついで10:1)にて精製し、標記化合物(1.4 g, 7.0 mmol, 72.1%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 7.23-7.31 (3H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=4.0Hz).

## 【0237】

製造例35. C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例34に記載の5-フェノキシチオフェン-2-カルボニトリル(1.4 g, 7.0 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1.1 g, 28 mmol)を加え、室温で25分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、その混合溶液をセライトろ過し、さらに有機層を分配した。溶媒を減圧留去し、標記化合物(1.29 g, 6.3 mmol, 89.9%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.92 (2H, brs), 3.74-3.80 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=3.6Hz), 6.62-6.66 (1H, m), 7.02-7.14 (3H, m), 7.32-7.39 (2H, m).

## 【0238】

製造例36. 5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(2.0 g, 13 mmol)、4-フルオロフェノール(2.9 g, 26 mmol)および炭酸カリウム(5.4 g, 39 mmol)をジメチルスルホキシド(30 mL)に懸濁し、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を2回行った後、有機層をNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20:1)にて精製し、標記化合物(3.7 g, 4-フルオロフェノールを含む)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.68-6.76 (2H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.74-7.80 (1H, m).

## 【0239】

製造例37. C-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例36に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル(4-フルオロフェノールを含む)(3.7 g)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1.3 g, 34 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(1.2 g, 5.4 mmol)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.00 (2H, brs), 3.75-3.80 (2H, m), 6.44-6.48 (1H, m), 6.62-6.67 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m).

## 【0240】

製造例38. 5-m-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル

製造例36と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(1.0 g, 6.5 mmol)および3-メチルフェノール(1.4 g, 13 mmol)から標記化合物(960 mg, 4.47 mmol, 68.7%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.31 (3H, s), 6.73 (1H, dd, J=0.8, 4.0Hz), 7.03-7.06 (1H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.8, 4.0Hz).

## 【0241】

製造例39. C-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例37と同様の手法により、製造例38に記載の5-m-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル(960mg, 4.47mmol)から標記化合物(900mg, 4.10mmol, 91.7%)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.03 (2H, brs), 2.34 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.51-6.54 (1H, m), 6.71-6.74 (1H, m), 6.90-7.03 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

#### 【0242】

#### 製造例40. 5-p-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル

製造例36と同じ手法により、5-ニトローチオフェン-2-カルボニトリル(1.0g, 6.5mmol)および4-メチルフェノール(1.4g, 13mmol)から標記化合物(1.0g, 4.65mmol, 71.5%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.30 (3H, s), 6.69-6.71 (1H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 6.24-6.28 (2H, m), 7.15-7.78 (1H, m).

#### 【0243】

#### 製造例41. C-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例37と同様の手法により、製造例40に記載の5-p-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル(1.0g, 4.65mmol)から標記化合物(780mg, 3.56mmol, 76.5%)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.06 (2H, br), 2.22 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.62 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.15-7.18 (2H, m).

#### 【0244】

#### 製造例42. 2-(4-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

窒素気流下、2-(4-プロモーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1.0g, 4.3mmol)、3-フルオロフェノール(0.95g, 8.6mmol)、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.078g, 0.43mmol)、塩化銅(I)(0.21g, 2.7mmol)および炭酸セシウム(2.8g, 8.6mmol)をN-メチルピロリドン(10mL)に懸濁し、120℃で4.5時間攪拌した。その懸濁液に2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン(0.12g, 0.65mmol)を追加し、140℃でさらに8時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去しNHシリカゲルに反応物を吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製し、標記化合物(280mg, 1.05mmol, 24.4%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.88-3.96 (2H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.04-7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.0Hz), 7.35-7.42 (1H, m).

#### 【0245】

#### 製造例43. 4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例42に記載の2-(4-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(280mg, 1.05mmol)のメタノール(10mL)溶液にクエン酸水溶液(10mL)加え、室温で30分攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(210mg, 0.95mmol, 90%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.88-7.03 (3H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.6Hz), 7.88 (1H, d, J=1.6Hz), 9.86 (1H, s).

#### 【0246】

製造例44. (C-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例43に記載の4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルバルデヒド(210mg, 0.95mmol)を7Nアンモニア/メタノール(30mL)に溶解し、ラネーニッケル(500mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて19時間攪拌した。反応液をセライトろ過して、ラネーニッケルを除き、ろ液にシリカゲルを加えた後、溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(70mg, 0.32mmol)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.11(2H, brs), 3.82(2H, s), 6.75(1H, s), 6.80-6.95 (4H, m), 7.33-7.41(1H, m).

【0247】

製造例45. 2-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

-75℃から-70℃に冷却した2-(5-プロモチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1.8g, 7.7mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.6Nヘキサン溶液、3.3mL, 8.47mmol)を滴下し、30分攪拌した。その反応液に4-フルオロベンジルプロミド(1.1mL, 8.47mmol)を、-70℃以下に保ちながら滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=20:1ついで10:1)で精製し、標記化合物(560mg, 2.04mmol, 26.4%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.84-3.98 (4H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=3.6Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

【0248】

製造例46. 5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例45に記載の2-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(560mg, 2.04mmol)のメタノール(20mL)溶液にクエン酸水溶液(20mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(460mg, 2.09mmol)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 7.08-7.18 (3H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 9.79 (1H, s).

【0249】

製造例47. C-(5-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例46に記載の5-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルバルデヒド(460mg, 2.09mmol)に7Nアンモニア/メタノール(30mL)およびラネーニッケル(500mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(70mg, 0.316mol, 15.1%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.20 (2H, brs), 3.78 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.58-6.80 (2H, m), 7.00-7.38 (4H, m).

【0250】

製造例48. 5-ベンジルーフラン-2-カルバルデヒド

-75℃から-70℃に冷却した2-フラン-2-イル-[1,3]ジオキソラン(5g, 36mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.44Nヘキサン溶液、15mL, 39.6mmol)を滴下し、1時間攪拌した。その溶液にベ

ンジルプロミド(4. 7 mL, 39. 6 mmol)を-75℃から-70℃で滴下した。滴下終了後、冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50:1ついで6:1)で精製し、2-(5-ベンジルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3.8 g, 16.5 mmol, 45.9%)を黄色油状物として得た。

得られた2-(5-ベンジルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3.8 g, 16.5 mmol)をメタノール(15 mL)、テトラヒドロフラン(10 mL)および2N塩酸(15 mL)の混合溶液に懸濁し、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(2.5 g, 13 mmol)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.09 (2H, s), 6.45-6.48 (1H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=3.6Hz), 9.46 (1H, s).

### 【0251】

#### 製造例49. 2-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

製造例45と同様の手法で、ベンジルプロミドから標記化合物(520 mg, 2.1 mmol, 41.4%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.84-3.90 (2H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.32 (5H, m).

### 【0252】

#### 製造例50. 5-ベンジルーチオフェン-2-カルバルデヒド

製造例46と同様の手法で、製造例49に記載の2-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(520 mg, 2.1 mmol)から標記化合物(不純物を含む、460 mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20-7.34 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=3.6Hz), 9.79 (1H, s).

### 【0253】

#### 製造例51. C-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例47と同様の手法で、製造例50に記載の5-ベンジルーチオフェン-2-カルバルデヒド(不純物を含む、460 mg, 2.27 mmol)から標記化合物(270 mg)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.85 (2H, brs), 3.75 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.65-6.72 (2H, m), 7.15-7.30 (5H, m).

### 【0254】

#### 製造例52. 2-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

2-(5-プロモチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(7.0 g, 30 mmol)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に、-75℃から-68℃でn-ブチルリチウム(2.6 Nヘキサン溶液、15.6 mL, 39 mmol)を滴下し、20分攪拌した。その反応液に3-クロロベンジルプロミド(4.3 mL, 33 mmol)を、-75℃から-68℃で滴下し、20分攪拌した。冷浴を取り除き、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(1.6 g, 5.7 mmol, 19.0%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.82-4.00 (4H, m), 4.11 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78-6.80 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19-7.36 (4H, m).

### 【0255】

#### 製造例53. 5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例52に記載の2-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イル)-

[1, 3]ジオキソラン（1. 6 g, 5. 7 mmol）のメタノール（20 mL）溶液にクエン酸水溶液（20 mL）を加え、室温で20分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物（1. 2 g, 5. 08 mmol, 89. 2%）を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.25 (2H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 7.86 (1H, d, J=3.6Hz), 9.80 (1H, s).

### 【0256】

#### 製造例54. C-(5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例53に記載の5-(3-クロローベンジル)チオフェン-2-カルバルデヒド（1. 2 g, 5. 08 mmol）の7Nアンモニア/メタノール（40 mL）溶液に、ラネニッケル（2 g）を加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、そのろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=5:1）で精製して、標記化合物（740 mg, 3. 12 mmol, 61. 4%）を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.94 (2H, brs), 3.76 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.69-6.72 (2H, m), 7.18-7.34 (4H, m).

### 【0257】

#### 製造例55. 5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-クロロフェノール（4. 4 g, 33. 6 mmol）のジメチルスルホキシド（30 mL）溶液に水素化ナトリウム（1. 34 g, 33. 6 mmol, 60% in oil）を加え、室温で10分攪拌した。その反応液に5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド（4. 0 g, 28 mmol）を加え、室温で5分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を6回水洗した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンついでヘキサン：酢酸エチル=10:1ついで4:1）で精製して、標記化合物（3. 3 g, 14. 9 mmol, 53. 0%）を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.89-5.93 (1H, m); 7.30-7.36 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 9.35-9.38 (1H, m).

### 【0258】

#### 製造例56. (C-(5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例47と同様の手法により、製造例55に記載の5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド（2. 3 g, 10. 3 mmol）から標記化合物（200 mg, 0. 90 mmol, 8. 7%）を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.56 (2H, s), 5.73 (1H, d, J=3.2Hz), 6.18 (1H, d, J=3.2Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m).

### 【0259】

#### 製造例57. 5-フェノキシ-フラン-2-カルバルデヒド

製造例55と同様の手法により、フェノール（3. 2 g, 33. 6 mmol）および5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド（4. 0 g, 28 mmol）から標記化合物（2. 3 g, 12. 2 mmol, 43. 5%）を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.85 (1H, d, J=4.0Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=4.0Hz), 9.34 (1H, s).

### 【0260】

#### 製造例58. C-(5-フェノキシ-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例47と同様の手法により、製造例57に記載の5-フェノキシ-フラン-2-カルバルデヒド（1. 0 g, 5. 3 mmol）から標記化合物（250 mg, 1. 32 mmol, 24. 9%）を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.98 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.67 (1H, d,

$J=3.2\text{Hz}$ ), 6.16–6.18 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.10–7.16 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m).

### 【0261】

#### 製造例 59. 5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例 55 と同様の手法により、3-フルオロフェノール (1.9 g, 16.8 mmol) および 5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド (2.0 g, 14 mmol) から標記化合物 (1.5 g, 7.3 mmol, 52.1%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 5.97–6.00 (1H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.48–7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ) 9.37 (1H, s).

### 【0262】

#### 製造例 60. (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール

製造例 59 に記載の 5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド (1.5 g, 7.3 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (280 mg, 7.3 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 回水洗し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 (1.5 g, 7.2 mmol) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.29 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.78–5.82 (1H, m), 6.78–6.82 (1H, m), 6.85–6.95 (2H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.40–7.46 (1H, m).

### 【0263】

#### 製造例 61. 2-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン (3.0 g, 13 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、-75°C から -69°C で n-ブチルリチウム (2.44 N ヘキサン溶液、6.4 mL, 16.9 mmol) を滴下し、17 分攪拌した。その反応液に 3-フルオロベンジルプロミド (1.7 mL, 14.3 mmol) を、-75°C から -69°C で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 20:1)で精製し、標記化合物 (478 mg, 1.81 mmol, 13.9%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.82–4.00 (4H, m), 4.13 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78–6.80 (1H, m), 7.00–7.10 (4H, m), 7.30–7.37 (1H, m).

### 【0264】

#### 製造例 62. 5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例 61 に記載の 2-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン (670 mg, 2.53 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、飽和クエン酸水溶液 (20 mL) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標記化合物 (485 mg, 2.2 mmol, 87.0%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.25 (2H, s), 7.03–7.18 (4H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 9.80 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

### 【0265】

#### 製造例 63. 2-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

製造例 45 と同様の方法により、2-フラン-2-イル-[1,3]ジオキソラン (5.0 g, 36 mol) および 3-クロロベンジルプロミド (5.2 mL, 39.6 mmol) から標記化合物 (1.34 g, 5.07 mmol, 14.1%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.84–4.02 (6H, m), 5.76 (1H, s), 6.10–6.

12 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m).

### 【0266】

#### 製造例64. 5-(3-クロロベンジル)フラン-2-カルバルデヒド

製造例46と同様の手法により、製造例63に記載の2-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1.34g, 5.07mmol)から標記化合物(1.03g, 4.68mmol, 82.1%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.11 (2H, s), 6.48-6.51 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=3.2Hz), 9.46-9.49 (1H, m).

### 【0267】

#### 製造例65. C-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例47と同様の手法により、製造例64に記載の5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド(1.03g, 4.68mmol)から標記化合物(690mg, 3.12mmol, 66.6%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.90 (2H, brs), 3.57 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.8Hz), 6.07 (1H, d, J=2.8Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m).

### 【0268】

#### 製造例66. 1-ベンジル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1g, 6.25mmol)にベンジルアミン(540mg, 5.00mmol)と酢酸(10mL)を加え、90℃で20分攪拌した。反応液を水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で1回、水で2回洗浄し、シリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物(800mg, 4.3mmol, 68.8%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.18 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 7.71 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 9.63 (1H, s).

### 【0269】

#### 製造例67. 1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例66と同様の手法により、製造例66に記載の2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(2.6g, 16mmol)および3-フルオロベンジルアミン(2.0g, 16mmol)とから標記化合物(2.33g, 11.4mmol, 71.7%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.20 (2H, s), 6.44-6.48 (1H, m), 6.98-7.02 (1H, m), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=1.6Hz), 9.63 (1H, s).

### 【0270】

#### 製造例68. C-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例67に記載の1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(1.0g, 4.9mmol)に7Nアンモニア/メタノール(40mL)およびラネニッケル(2g)を加え、水素雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、ろ液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1ついで1:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(530mg, 2.5mmol, 53.0%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.50 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.0Hz), 6.64 (1H, d, J=1.2Hz), 6.69-6.74 (1H, m), 6.92-7.10 (3H, m), 7.32-7.38 (1H, m).

## 【0271】

製造例69.1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例66と同様の手法により、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(2.0g, 12.5mmol)とC-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルアミン)(1.9g, 12.5mmol)とから標記化合物(2.0g, 8.7mmol, 69.8%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.04 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.42-6.45 (1H, m), 6.80-7.00 (4H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 9.61 (1H, s).

## 【0272】

製造例70. C-(1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例68と同様の手法により、製造例69に記載の1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(2.0g, 8.7mmol)から標記化合物(1.5g, 6.5mmol, 74.7%)を淡緑色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.37 (2H, brs), 3.48 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 5.90 (1H, s), 5.95 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.66-6.72 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.6Hz).

## 【0273】

製造例71. 1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例66と同様の手法により、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1.0g, 6.25mmol)およびフェネチルアミン(600mg, 5.0mmol)から標記化合物(840mg, 4.2mmol, 84%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.03 (2H, t, J=7.2Hz), 4.19 (2H, t, J=7.2Hz), 6.38-6.42 (1H, m), 6.37-6.82 (1H, m), 7.15-7.30 (5H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 9.57 (1H, s).

## 【0274】

製造例72. 1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例66と同様の手法により、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(3.0g, 19mmol)およびO-ベンジルヒドロキシルアミン(2.3g, 19mmol)から標記化合物(500mg, 2.5mmol, 13.1%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.24 (2H, s), 6.35-6.48 (1H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 9.55 (1H, s).

## 【0275】

製造例73. (1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)-メタノール

製造例72に記載の1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(500mg, 2.5mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(75mg, 1.97mmol)を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(168mg, 0.828mmol, 33.1%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, d, J=5.6Hz), 4.60 (1H, t, J=5.6Hz), 5.10 (2H, s), 5.78-5.81 (1H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 7.37-7.42 (5H, m).

## 【0276】

製造例74. (5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

6-アミノニコチニックアシッド(270mg, 2.0mmol)およびC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(400mg, 1.8mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(870mg, 2.0mmol)およびトリエチルアミン(0.50mL, 3.6mmol)を加え、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=10:1)にて精製し、6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルニコチナミド(270mg, 0.79mmol, 43.9%)を得た。

得られた6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルニコチナミド(270mg, 0.79mmol)にジ-tert-ブチルジカルボネート(210mg, 0.94mmol)およびtert-ブチルアルコール(15mL)を加え、室温で16.5時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1ついで1:1)で精製し、標記化合物(250mg, 0.54mmol, 68.3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.46 (9H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.55-6.59 (1H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 6.88-7.00 (3H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, s), 9.14 (1H, t, J=5.6Hz), 10.1 (1H, s).

### 【0277】

製造例75. (5-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-メチル-カルバミックアシッドtert-ブチルエステル

製造例74に記載の(5-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッドtert-ブチルエステル(125mg, 0.27mmol)とヨウ化メチル(43mg, 0.29mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(12mg, 0.29mmol, 60% in oil)を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し、標記化合物(87mg, 0.19mmol, 70.5%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.46 (9H, s), 3.31 (3H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.80 (1H, d, J=2.0Hz), 9.22 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0278】

製造例76. (5-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバモイルメチル-カルバミックアシッドtert-ブチルエステル

6-アミノニコチニックアシッド(340mg, 2.4mmol)および製造例51に記載のC-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(450mg, 2.2mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.1g, 2.4mmol)およびトリエチルアミン(0.62mL, 4.4mmol)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=10:1)にて精製し、6-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イ

ルメチル) -ニコチナミド(210mg, 0.65mmol, 29.5%)を得た。

次に、製造例74と同様の手法により、得られた6-アミノ-N-(5-ベンジル-2-オフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(210mg, 0.65mmol)から(5-(5-ベンジル-2-オフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッドtert-ブチルエステル(120mg, 0.28mmol, 43.0%)を無色油状物として得た。

この油状物(60mg, 0.14mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に水素化ナトリウム(6.8mg, 0.14mmol, 60% in oil)およびプロムアセトアミド(23mg, 0.16mmol)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=20:1)で精製し、標記化合物(23mg, 0.047mmol, 33.5%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.43 (9H, s), 4.04 (2H, s), 4.49-4.54 (4H, m), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94 (1H, s), 7.16-7.30 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.68-8.73 (1H, m), 9.13 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0279】

製造例77. (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-2-オフェン-2-イル)-(5-メチル-2-オフェン-2-イル)-メタノール

2-(5-ブロモ-2-オフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4.0g, 1.7mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、-75℃から-70℃でn-ブチルリチウム(2.44Nヘキサン溶液、7.4mL, 17.9mmol)を滴下し、10分攪拌した。さらに反応液に5-メチル-2-オフェン-2-カルバモイルデヒド(2.4g, 18.7mmol)を、-75℃から-70℃で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し、標記化合物(2.0g, 7.09mmol, 41.7%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.38 (3H, s), 3.88-4.04 (4H, m), 5.95 (1H, s), 6.04-6.08 (1H, m), 6.43-6.46 (1H, m), 6.60-6.63 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, d, J=3.6Hz).

#### 【0280】

製造例78. 5-(5-メチル-2-オフェン-2-イルメチル)-2-オフェン-2-カルバモイルデヒド

氷冷下、ヨウ化ナトリウム(6.4g, 42.6mmol)およびトリメチルシリルクロリド(4.6g, 42.6mmol)をアセトニトリル(100mL)に懸濁し、製造例77に記載の(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-2-オフェン-2-イル)-(5-メチル-2-オフェン-2-イル)-メタノール(2.0g, 7.09mmol)を滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。再度、氷冷した反応溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(10.6mL)およびチオ硫酸ナトリウム五水和物(530mg, 2.13mmol)を水(5mL)に溶かした溶液を加え、攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(790mg, 3.56mmol, 50.2%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.38 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.62-6.67 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 9.83 (1H, s).

#### 【0281】

製造例79. (5-(5-メチル-2-オフェン-2-イルメチル)-2-オフェン-2-イル)-メタノール

製造例78に記載の5-(5-メチル-2-オフェン-2-イルメチル)-2-オフェン-

2-カルバルデヒド (790 mg, 3.56 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (41 mg, 1.06 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去して、標記化合物 (640 mg, 2.86 mmol, 80.3%) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.36 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 5.33 (1H, t, J=6.0Hz), 6.56-6.63 (1H, m), 6.66-6.76 (3H, m).

#### 【0282】

製造例80. (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-[5-メチルーフラン-2-イル]-メタノール

製造例77と同様の手法により、2-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (4.0 g, 17 mmol) および5-メチルーフラン-2-カルバルデヒド (1.9 g, 17 mmol) から標記化合物 (4.2 g, 16 mmol) を赤褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.22 (3H, s), 3.89-3.96 (2H, m), 3.98-4.06 (2H, m), 5.83 (1H, d, J=4.8Hz), 5.96-6.02 (2H, m), 6.11-6.13 (1H, m), 6.22-6.24 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m).

#### 【0283】

製造例81. 5-(5-メチルーフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例78と同様の手法により、製造例80に記載の5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-[5-メチルーフラン-2-イル]-メタノール (4.2 g, 16 mmol) から標記化合物 (400 mg, 1.9 mmol, 11.8%) を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.21 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.98-6.02 (1H, m), 6.12-6.14 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=3.6Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 9.82 (1H, s).

#### 【0284】

製造例82. (5-(5-メチルーフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例79と同様の手法により、製造例81に記載の5-(5-メチルーフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド (400 mg, 1.9 mmol) から標記化合物 (210 mg, 1.0 mmol, 52.6%) を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.20 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 5.33 (1H, t, J=5.6Hz), 5.94-5.98 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=2.8Hz), 6.70-6.77 (2H, m),

#### 【0285】

製造例83. ベンゾフラン-2-イル-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例77と同様の手法により、2-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (6.0 g, 26 mmol) およびベンゾフラン-2-カルバルデヒド (3.8 g, 26 mmol) から標記化合物 (7.2 g, 23.8 mmol, 91.5%) を黄色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.88-4.06 (4H, m), 5.98 (1H, s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, d, 3.6Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=7.2Hz).

#### 【0286】

製造例84. (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン)-メタノール

製造例78と同様の手法により、製造例83に記載のベンゾフラン-2-イル-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノール (3.0 g, 9

. 9 mmol) から標記化合物 (1. 3 g, 5. 4 mmol, 54. 5%) を褐色油状物として得た。この油状物 (1. 2 g) を用いて製造例 79 と同様の手法により標記化合物 (900 mg, 3. 7 mmol, 68. 5%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.32 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 5.36 (1H, t, J=5.6Hz), 6.67 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=3.2Hz), 6.83 (1H, d, J=3.2Hz), 7.17–7.27 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d, J=7.2Hz).

### 【0287】

#### 製造例 85. キノリン-6-カルボキシリックアシッド シアノメチルーアミド

キノリン-6-カルボキシリックアシッド (500 mg, 2. 9 mmol) およびアミノアセトニトリル塩酸塩 (320 mg, 3. 4 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1. 5 g, 3. 48 mmol) およびトリエチルアミン (1. 2 mL, 8. 7 mmol) を加え、60℃で10分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物 (420 mg, 2. 0 mmol, 68. 9%) を淡褐色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 7.65 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18–8.22 (1H, m), 8.30–8.35 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=1.2Hz), 9.02–9.05 (1H, m), 9.49 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0288】

#### 製造例 86. 1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例 66 と同様の手法により、2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (2. 0 g, 12. 5 mmol) およびアニリン (930 mg, 10 mmol) から標記化合物 (1. 2, 7. 0 mmol, 70%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.67–6.70 (1H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.48–7.55 (3H, m), 7.65–7.70 (2H, m), 8.22–8.26 (1H, m), 9.77 (1H, s).

### 【0289】

#### 製造例 87. C-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例 68 と同様の手法により、製造例 86 に記載の 1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1. 2 g, 7. 0 mmol) から標記化合物 (580 mg, 3. 37 mmol, 48. 1%) を淡緑色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.58 (2H, s), 6.19–6.22 (1H, m), 7.16–7.22 (2H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 7.47–7.52 (2H, m).

### 【0290】

#### 製造例 88. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-プロモーフラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、C-(5-プロモーフラン-2-イル)-メチルアミン (700 mg, 4. 0 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (700 mg, 4. 0 mmol) から標記化合物 (1. 0 g, 3. 0 mmol, 75. 5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38–6.41 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44–8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.23 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0291】

#### 製造例 89. (4-フェノキシベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル

製造例 7 に記載された 3-フェノキシベンジルアミン (0. 5 g, 2. 5 mmol) およびトリエチルアミン (0. 35 mL, 2. 5 mmol) をフェニル クロロホルムエート (0. 29 mL, 2. 3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮

し、標記化合物(0.7 g, 2.2 mmol, 88%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.24 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.87-7.49 (14H, m), 8.29 (1H, t, J=6.0 Hz).

### 【0292】

#### 製造例90. 3-アミノ-2-ブロモピリジン

2-ブロモ-3-ニトロピリジン (3 g, 15 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) および水 (5 mL) の混合溶液に溶解し、鉄粉 (1 g, 18 mmol) および塩化アンモニウム (2 g, 37 mmol) を加えて60℃から70℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、標記化合物 (2.6 g, 15 mmol) 、定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.47 (2H, brs), 7.07-7.09 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 3.6Hz).

### 【0293】

#### 製造例91. (2-ブロモピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル

製造例90に記載の3-アミノ-2-ブロモピリジン (1.4 g, 8.1 mmol) をピリジン (10 mL) に溶解し、氷冷下エチルクロロホルムート (0.93 mL, 9.7 mmol) を滴下して室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、標記化合物 (0.56 g, 2.3 mmol, 28%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 7.43 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.10 (1H, brs).

### 【0294】

#### 製造例92. (2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル

製造例91に記載の(2-ブロモピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル (3.95 mg, 1.6 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (2.0 mg, 0.028 mmol)、トリエチルアミン (0.25 mL, 1.8 mmol)、ヨウ化銅 (I) (1.0 mg, 0.05 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (0.131 mL, 2.4 mmol) の混合物を封管に入れ、100℃にて4時間加熱した。反応終了後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、標記化合物 (0.42 g, 1.6 mmol, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.24 (9H, s), 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 7.38 (1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.88-7.96 (1H, m), 8.29 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.82 (1H, brs).

### 【0295】

#### 製造例93. 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン

製造例92に記載の(2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル (0.42 g, 1.6 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド (2.04 mg, 3 mmol) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた固体を溶媒 (ジエチルエーテル:ヘキサン=1:2) で洗い、標記化合物 (0.12 g, 1 mmol, 63.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.50-6.54 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 11.2 (1H, brs).

## 【0296】

製造例94. 2-(2-シアノエチル) 3, 3-ジアミノプロペノイックアシッド エチルエステル)

(1-エトキシホルムイミドイル) 1-アセティックアシッド エチルエステル塩酸塩 (5.0 g, 0. 26 mol) をアンモニアーエタノール溶液 (300 mL; 室温にて、アンモニアガスをエタノールに飽和させて調製した) に懸濁し、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、析出した塩を濾去、そのろ液を室温にて1/3の量になるまで減圧濃縮した。このろ液に塩酸-メタノール (130 mL; 塩酸含有量7. 5%) を加え、減圧濃縮することにより3, 3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩 (4.0 g, 0. 24 mol, 92%) を固体として得た。

得られた3, 3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩 (2. 2 g, 1.3. 2 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (2 mL, 1.4. 3 mmol) およびアクリロニトリル (1. 2 mL, 1.9. 3 mmol) を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、生じたトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物 (0. 6 g, 3. 3 mmol, 25%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.22 (2H, brs), 6.45 (2H, brs).

## 【0297】

製造例95. 2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチニックアシッド エチルエステル

製造例94に記載の2-(2-シアノエチル) 3, 3-ジアミノプロペノイックアシッド エチルエステル (0. 55 g, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液を水素化ナトリウム (208 mg, 5. 2 mmol, 60% in oil) のテトラヒドロフラン (7 mL) 懸濁液に滴下し、加熱還流下、19時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物の粗精製物 (0. 188 g, 1 mmol, 34%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 2.28-2.34 (2H, m), 2.46-2.52 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz).

## 【0298】

製造例96. 2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッド エチルエステル

製造例95に記載の2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチニックアシッド エチルエステル (4. 5 g, 2.4. 6 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (5. 6 g, 2.4. 7 mmol) を加え、室温で40分攪拌した。次に反応液を濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して目的物の固体を得た。この固体をヘキサンで洗い、乾燥して標記化合物 (3. 1 g, 1.7. 1 mmol, 69. 5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.35 (3H, t, J=7.2Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 4.60 (2H, brs), 5.82 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.4Hz).

## 【0299】

製造例97. 2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッド

製造例96に記載の2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッド エチルエステル (2 g, 1.1 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノールを留去して濃縮し、残留物を氷冷し、1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取し、水洗した後、乾燥して標記化合物 (1.72 g, 1.1 mmol, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.70 (1H, d, J=8.4Hz), 6.31 (2H, brs), 6.58-7.12 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=8.4Hz).

## 【0300】

製造例98. 2, 6-ジアミノ-5-ヨードニコチニックアシッド エチルエステル

製造例96に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド エチルエステル (1.4 g, 7.7 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液にN-ヨードスクシンイミド (2.09 g, 9.3 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム五水和物の飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製して標記化合物 (0.84 g, 2.7 mmol, 35.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.36 (3H, t, J=7.2Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 5.10 (2H, brs), 8.23 (1H, s).

### 【0301】

#### 製造例99. 6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

エトキシアセチレン (0.7 mL, 40%ヘキサン溶液, 2.83 mmol) に氷冷下カテーテルボラン (2.7 mL, 1Mテトラヒドロフラン溶液, 2.7 mmol) を滴下し、1時間室温にて攪拌した。さらに70℃で加熱して2時間攪拌し、室温に戻した。この反応液に製造例98に記載の2, 6-ジアミノ-5-ヨードニコチニックアシッドエチルエステル (415 mg, 1.35 mmol) のテトラヒドロフラン (5.5 mL) 溶液、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム (0) (48 mg, 0.042 mmol) および水酸化ナトリウム (160 mg, 4 mmol, 粉末) を加え、加熱還流下、7時間30分攪拌した。再び反応液を室温にもどし、2N塩酸 (4.7 mL, 9.4 mmol) を加えて60時間室温にて攪拌した。反応終了後、反応液を留去してジエチルエーテルを用いて分液を行った。水層を分取して氷冷下5N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン-2:1) で精製し、標記化合物 (97 mg, 0.47 mmol, 35%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.41 (3H, t, J=7.2Hz), 4.36 (2H, q, J=7.2Hz), 6.28-6.42 (3H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 8.49 (1H, s), 9.19 (1H, brs).

### 【0302】

#### 製造例100. 2-シアノ-3-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル カリウム塩

シアノ酢酸 エチルエステル (13.2 g, 117 mmol) およびギ酸 エチルエステル (30 g, 405 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液をカリウムエトキシド (9.8 g, 116 mmol) のエタノール (180 mL) 溶液に加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取、乾燥して標記化合物 (18 g, 100 mmol, 85%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.96 (2H, q, J=7.2 Hz), 9.18 (1H, s).

### 【0303】

#### 製造例101. 1-(ピロリジノ)-2-(2-カルバトキシ-2-シアノエチレン) シクロペンテン

製造例100に記載の2-シアノ-3-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル カリウム塩 (18 g, 0.1 mol) をジクロロメタン (80 mL) に溶解し、5塩化リン (20.9 g, 0.1 mol) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンを留去して得られた残渣を減圧蒸留に付し、エチル (クロロメチレン) シアノアセート (9.5 g, 56 mmol)を得た。

得られたエチル (クロロメチレン) シアノアセート (9.5 g, 56 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を1-ピロリジノシクロペンテン (10.2 g, 74 mmol) およびトリエチルアミン (10 mL, 72 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に-20℃から-25℃で攪拌しながら滴下した。室温で50分攪拌し、水 (20 mL) を加えてさらに5分攪拌した。反応混合物を分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物 (6 g, 23 mmol, 23%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76–1.86 (2H, m), 1.86–2.04 (4H, m), 2.73 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.60–3.71 (4H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.97 (1H, brs).

### 【0304】

#### 製造例102. 1-アミノ-2-(2-カルペトキシ-2-シアノエチレン) シクロペンテン

製造例101に記載の1-アミノ-2-(2-カルペトキシ-2-シアノエチレン) シクロペンテン (6 g, 23 mmol) をアンモニアで飽和させたエタノール (75 mL, アンモニアガスを用いて室温にて飽和させた) に溶解し、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮して標記化合物 (4.8 g, 23 mmol, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74–1.83 (2H, m), 2.48–2.54 (2H, m), 2.72–2.78 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 8.09–8.47 (1H, brs).

### 【0305】

#### 製造例103. 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例102に記載の1-アミノ-2-(2-カルボエトキシ-2-シアノエチレン) シクロペンテン (0.8 g, 3.9 mmol) をエタノール (27 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド (0.12 g, 1.8 mmol) を加え、加熱還流下、16時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:2) で精製し、標記化合物 (0.63 g, 3.1 mmol, 79%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.04–2.13 (2H, m), 2.79–2.88 (4H, m), 4.32 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.16–6.32 (2H, brs), 7.96 (1H, s).

### 【0306】

#### 製造例104. 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド

製造例103に記載の2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル (0.2 g, 0.97 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加えて100℃にて30分加熱した。反応液を室温まで戻した後冰冷し、1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取、水洗した後乾燥して標記化合物 (143 mg, 0.8 mmol, 83%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.94–2.03 (2H, m), 2.71–2.76 (4H, m), 7.84 (1H, s).

### 【0307】

#### 製造例105. 2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド

2, 6-ジクロロニコチニックアシッド (0.38 g, 2 mmol) およびヨウ化銅 (I) (720 mg, 3.8 mmol) を-78℃で封管中の液体アンモニア (約20 mL) に加え、25時間加温 (油浴の温度は115℃) した。油浴の温度を125℃に上げ、さらに14時間30分加温した。反応混合物を室温に戻し、アンモニアを留去した。メタノールを加えて不溶物を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物 (0.25 g, 1.45 mmol, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.55 (2H, brs), 8.02 (1H, d, J=8.0 Hz).

### 【0308】

#### 製造例106. 2-アミノ-6-クロロ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1-H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド

製造例105に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド (100 mg,

0. 58 mmol)、トリエチルアミン (0. 194 mL, 1. 39 mmol) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (308 mg, 0. 696 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、製造例68に記載のC-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン (142 mg, 0. 695 mmol) を加え、室温で15時間10分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物 (0. 14 g, 0. 39 mmol, 67%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.42 (2H, d, J=4.8Hz), 5.02 (2H, s), 5.99-6.09 (1H, m), 6.16-6.18 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.57 (2H, brs), 6.64-6.68 (2H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=8.0 Hz).

### 【0309】

#### 製造例107. キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド

キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (2084 mg, 1. 07 mmol) のエタノール溶液 (25 mL) に1N水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、加熱還流下、4時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整した後、析出した固体を濾取し、水およびイソプロパノールで洗浄後、乾燥することにより標記化合物 (1477 mg, 8. 479 mmol, 76. 6%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.18 (1H, d, J=8.4Hz), 8.29 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 8.61 (1H, d, J=1.2Hz), 9.00-9.07 (2H, m).

### 【0310】

#### 製造例108. 3-アセチル-4-アミノ-ベンゾイックアシッド メチルエステル

窒素雰囲気下、4-アミノ-3-ヨード-ベンゾイックアシッド メチルエステル (1. 30 g, 40. 77 mmol) のトルエン (300 mL) 溶液に、トリプチル(1-エトキシビニル)スズ (16. 5 mL, 48. 9 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (9422 mg, 8. 154 mmol) を加え、105℃で7時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出し、有機層を水で洗浄後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン280 mLに溶解し、2N塩酸 (80 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL) を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で3時間攪拌した。有機層を分離し飽和食塩水で洗浄後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物 (6. 42 g, 33. 2 mmol, 81. 4%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=2.0Hz).

### 【0311】

#### 製造例109. 4-オキソ-1, 4-ジヒドロシンノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

氷冷下、3-アセチル-4-アミノ-ベンゾイックアシッド メチルエステル (2063 mg, 10. 68 mmol) の酢酸 (39 mL) 溶液に、硫酸 (6. 5 mL) を加え、次いで亜硝酸ナトリウム (922 mg, 13. 35 mmol) の水溶液 (6. 5 mL) を加え、氷冷下1時間、室温で2日間攪拌した。反応混合物を半分量になるまで濃縮し、水を加え、ついで氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを5に調整した。不溶物を濾別後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣にジェチルエーテルを加え固体化させ、得られた固体をジェチルエーテルで洗浄し、標記化合物 365 mg (1. 78 mmol, 16. 6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.88 (3H, s), 7.66 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.82

(1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.58 (1H, s), 13.7(1H, brs).

### 【0312】

#### 製造例110. 4-クロロ-1-ジヒドロ-2-シノリニン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-シノリニン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (212mg, 1.04mmol) にチオニルクロリド (5mL, 68.5mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (3滴) を加え、加熱還流下、1.15時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、有機層を氷水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (192mg, 0.862mmol, 82.9%)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.97 (3H, s), 8.43 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, s), 9.73 (1H, s).

### 【0313】

#### 製造例111. シノリニン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

4-クロロ-2-シノリニン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (192mg, 0.863mmol) のジメチルスルホキシド (30mL) 溶液にギ酸ナトリウム (70mg, 1.04mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (198mg, 0.702mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.21mL, 1.21mmol) を加え、90℃で1.5時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物 (16mg, 0.089mmol, 10%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.97 (1H, dd, J=0.8, 6.0Hz), 8.42 (1H, J=0.8, 8.0Hz), 8.59-8.63 (2H, m), 9.43 (1H, dd, J=0.8, 6.0Hz).

### 【0314】

#### 製造例112. 4-クロロ-1-キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例110と同様の方法で、4-オキソ-1-ジヒドロキナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル (396mg, 1.81mmol) から標記化合物 (380mg, 1.61mmol, 88%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.34 (3H, t, J=7.2Hz), 4.35 (2H, q, J=7.2Hz), 7.78 (1H, d, J=8.4Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.37 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz).

### 【0315】

#### 製造例113. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例111と同様の方法で、4-クロロ-1-キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル (380mg, 1.61mmol) から標記化合物 (79mg, 0.39mmol, 24%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.47 (3H, t, J=7.6Hz), 4.48 (2H, t, J=7.6Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 8.53 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz), 9.42 (1H, s), 9.52 (1H, s).

### 【0316】

#### 製造例114. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド

キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル (79mg, 0.391mmol) のエタノール (4mL) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (4mL) を加え、1時間室温で攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、有機層を濃縮した。残渣を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒に溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、キナゾリン-6-カ

ルボキシリックアシッド (15 mg, 0.086 mmol, 22%) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.83 (1H, d, J=2.0Hz), 9.39 (1H, s), 9.79 (1H, s).

### 【0317】

#### 製造例115. 2-メチルベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

4-アミノ-3-ヒドロキシベンゾイックアシッド メチルエステル (2085 mg, 12.47 mmol) のキシレン (200 mL) 溶液に、アセチルクロリド (1.06 mL, 14.96 mmol)、ピリジニウム p-トルエンスルホネート (940 mg, 3.74 mmol) およびトリエチルアミン (2.09 mL, 14.96 mmol) を加え、加熱還流下8.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (1917 mg, 10.02 mmol, 80.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.69 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.17 (1H, d, J= 1.2Hz).

### 【0318】

#### 製造例116. 2-メチルベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

2-メチルベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (301 mg, 1.57 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加えpHを4に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (270 mg, 1.52 mmol, 97%) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.64 (3H, s), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.93(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.15 (1H, d, J= 1.2Hz).

### 【0319】

#### 製造例117. 5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2,4-ジフルオロフェノール (6.54 mL, 68.0 mmol) のジメチルスルホキシド (70 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (4534 mg, 68.0 mmol, 60% in oil) を加え40分攪拌した。反応液に5-ニトロ-2-フラアルデヒド (8000 mg, 56.7 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (4134 mg, 18.44 mmol, 33%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.54 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90-7.03 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 9.40 (1H, s).

### 【0320】

#### 製造例118. C-(5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド (2060 mg, 9.19 mmol) の7Nアンモニア/メタノール溶液 (100 mL) 溶液に、ラネニッケル (5.9 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて24時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (1814 mg, 88.06 mmol, 87.7%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.70 (2H, brs), 3.55 (2H, s), 5.55 (1H, d, J=3.2Hz), 6.13 (1H, d, J=3.2Hz), 7.05-7.22 (1H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.43-7.

50(1H, m).

【0321】

製造例119. 5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2, 5-ジフルオロフェノール(3360mg, 25.83mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(60mL)溶液に、水素化ナトリウム(1032mg, 25.83mmol, 60% in oil)を加え1時間攪拌した。反応液に5-ブロモ-2-フルアルデヒド(3826mg, 21.52mmol)を加え、60℃で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(1104mg, 4.92mmol, 22.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.93-7.04 (2H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=3.6Hz), 9.43 (1H, s).

【0322】

製造例120. C-(5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例118と同様の手法により、5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(2402mg, 11.65mmol)から標記化合物(2353mg, 10.50mmol, 97%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.72 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.17 (1H, d, J=3.2Hz), 7.01-7.12 (2H, m), 7.41-7.50 (1H, m).

【0323】

製造例121. 2-ベンジルオキシチオフェン

氷冷下、ベンジルアルコール(3.45mL, 33.3mmol)の1, 2-ジメトキシエタン(80mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.6Mヘキサン溶液, 13.5mL, 33.3mmol)を滴下し、10分攪拌した。塩化銅(I)(5210mg, 49.45mmol)を加え、氷冷下10分攪拌した後、室温で2.5時間攪拌した。さらに2-ヨードチオフェン(4995mg, 23.78mmol)およびピリジン320mLを加え、加熱還流下、13時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、1N塩酸、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(420mg, 2.21mmol, 9.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.08 (2H, s), 6.28 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 6.57 (1H, dd, J=1.6, 5.6Hz), 6.71 (1H, dd, J=4.0, 5.6Hz), 7.30-7.47 (5H, m).

【0324】

製造例122. 5-ベンジルオキシチオフェン-2-カルボニトリル

窒素雰囲気下、2-ベンジルオキシチオフェン(184mg, 0.967mmol)のジエチルエーテル(4mL)溶液に、-78℃にてn-ブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液, 0.47mL, 1.16mmol)を加えた後、氷冷下で1.5時間攪拌した。再び-78℃に冷却し、N, N-ジメチルホルムアミド(487μl, 4.84mmol)を加え、室温に昇温しながら45分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルで濾過し、ろ液を減圧濃縮し、5-ベンジルオキシチオフェン-2-カルバルデヒド(171mg)を得た。

得られた5-ベンジルオキシチオフェン-2-カルバルデヒド(171mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、ピリジン(82μl, 1.02mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(65mg, 0.94mmol)を加え、60℃で30分攪拌した後、氷冷し1, 1'-カルボニルジイミダゾール(635mg, 3.92mmol)を加え、再度60℃に昇温して35分攪拌し、トリエチルアミン(272

$\mu$  1, 1. 96 mmol) を加えさらに30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層をシュウ酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(30mg, 0.14mmol, 14%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 5.15 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=4.0Hz), 7.32 (1H, d, J=4.0Hz), 7.38-7.48 (5H, m).

### 【0325】

#### 製造例123. 2-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

窒素雰囲気下、-78℃に冷却した2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フラン(8272mg, 59.03mmol)のテトラヒドロフラン(160mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.66Mヘキサン溶液, 25.5mL, 67.88mmol)を滴下し、10分攪拌した。この溶液に3-フルオロベンジルブロミド(14.50g, 76.73mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液を滴下し、-78℃で1時間、室温で1.25時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物と原料である2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033mg)を得た。

### 【0326】

#### 製造例124. 5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド

2-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキランおよび2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033mg)のメタノール(80mL)溶液に、シュウ酸(22g, 115mmol)の水溶液(80mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(4084mg, 20.0mmol, 34%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.07 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=4.0Hz), 7.25-7.37 (1H, m), 9.56 (1H, s).

### 【0327】

#### 製造例125. C-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例118と同様の手法により、5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド(4084mg, 20.0mmol)から標記化合物(4104mg, 20.0mmol, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.60 (2H, brs), 3.31 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.97-6.11 (2H, m), 6.82-7.15 (3H, m), 7.20-7.41 (1H, m).

### 【0328】

#### 製造例126. 2-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-アミノニコチニックアシッド(3245mg, 23.49mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に、製造例33に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(5305mg, 25.84mmol)、ベンゾトリニアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(12.49g, 28.19mmol)およびトリエチルアミン(7.86mL, 56.38mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、そして飽和食塩

水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去して、2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(4999mg, 15.36mmol, 65%)を粗生成物として得た。

得られた2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(602mg, 1.85mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5,5-ジメチルヒダントイン(260mg, 2.04mmol)、37%辛酸水溶液(3.00mL, 23.6mmol)を加え加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(430mg, 1.12mmol, 61%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.03 (3H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, q, J=6.8Hz), 4.48 (2H, d, J=5.6Hz), 4.90 (2H, d, J=7.2Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.68 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.77 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.14 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.19 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.91 (1H, t, J=7.2Hz), 9.16-9.20 (1H, m).

### 【0329】

#### 製造例127. 2-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-クロロニコチニックアシッド(1182mg, 7.50mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液にC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(1693mg, 8.25mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(3987mg, 9.0mmol)およびトリエチルアミン(2.5mL, 18.0mmol)を加え、60℃にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1181mg, 3.43mmol, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.51 (2H, d, J=5.2Hz), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.16 (3H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.2Hz).

### 【0330】

#### 製造例128. 2-(3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン

1H-1, 2, 3-トリアゾール(2000mg, 28.96mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(60mL)溶液に、水素化ナトリウム(1159mg, 28.96mmol, 60% in oil)を加え30分攪拌した。この中にN-(3-プロモプロピル)フタルイミド(7057mg, 26.32mmol)およびヨウ化カリウム(431mg, 2.63mmol)を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(3526mg, 13.75mmol, 47%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.19-2.28 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.8Hz), 4.51 (2H, t, J=6.8Hz), 7.74 (2H, s), 7.80-7.89 (4H, m).

### 【0331】

#### 製造例129. 3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピルアミン

2-(3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン(1782mg, 6.95mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン混合溶液(5:4, 27mL)に、ヒドラジン-水和物(371μl, 7.65mmol)

) を加え、室温で5日間攪拌した。メタノール8mLを加え、さらに加熱還流下、3.25時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解しNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)により精製し、標記化合物(4.91mg, 1.36mmol, 19.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.85-1.93 (2H, m), 2.46-2.51 (2H, m), 4.42-4.52 (2H, m), 7.75 (2H, s).

### 【0332】

#### 製造例130. 3-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

3-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2.75mmol)、ベンジルアミン(360μl, 3.30mmol)、2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(8.6mg, 14μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(19mg, 21μmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(370mg, 3.85mmol)をトルエン(10mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、80℃で22時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製し、標記化合物(3.31mg, 1.59mmol, 58%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.33 (2H, m), 4.34 (1H, s), 6.79-6.83 (2H, m), 6.97 (1H, dt, J=1.2, 7.7Hz), 7.22 (1H, t, J=8.1Hz), 7.29-7.39 (5H, m).

### 【0333】

#### 製造例131. 4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル

製造例130と同様の手法により、4-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2.75mmol)およびフェニルアミン(300μl, 3.30mmol)から標記化合物(460mg, 2.37mmol, 86%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 6.04 (1H, s), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.12 (1H, t, J=7.3Hz), 7.17 (2H, d, J=7.7Hz), 7.36 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8Hz).

### 【0334】

#### 製造例132. 4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

製造例130と同様の手法により、4-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2.75mmol)およびベンジルアミン(360μl, 3.30mmol)から標記化合物(472mg, 2.27mmol, 83%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.38 (2H, d, J=5.5Hz), 4.58 (1H, s), 6.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29-7.39 (5H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8Hz).

### 【0335】

#### 製造例133. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミド

製造例132に記載の4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル(472mg, 2.27mmol)を0℃でテトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム(430mg, 11.3mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後、0℃で水(430μl)、5N水酸化ナトリウム水溶液(430μl)および水(1.29mL)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を減圧留去し、(4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン(475mg, 2.24mmol, 99%)を油状物として得た。

得られた(4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン(162mg, 0.763mmol)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(132mg, 0.736mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(506mg, 1.14mmol)およびトリエチルアミン(319μl, 2.29mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.0mL)に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し、標記化合物（224mg, 0.610mmol, 80%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.23 (2H, d, J=6.0Hz), 4.33 (2H, d, J=6.0Hz), 6.18 (1H, t, J=6.1Hz), 6.51 (2H, d, J=8.6Hz), 7.03 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, t, J=7.0Hz), 7.25–7.34 (4H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.1, 8.3Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.8, 9.0Hz), 8.43 (1H, d, J=7.0Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.95 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz), 9.04 (1H, t, J=5.5Hz).

### 【0336】

#### 製造例134. 2-(3-プロモフェニル)-[1,3]ジオキソラン

3-プロモベンズアルデヒド（4.00g, 21.6mmol）、エタン-1,2-ジオール（6.03mL, 108mmol）、トルエン-4-スルホニックアシッド一水和物（186mg, 1.08mmol）をトルエン（80mL）に溶解し、加熱還流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製し、標記化合物（4.79g, 20.9mmol, 97%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.02–4.05 (2H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 5.79 (1H, s), 7.23–7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=7.7Hz), 7.49 (1H, dt, J=1.1, 7.1Hz), 7.64 (1H, s).

### 【0337】

#### 製造例135. 2-(3-フェニルスルファニルフェニル)-[1,3]ジオキソラン

窒素雰囲気下、製造例134に記載の2-(3-プロモフェニル)-[1,3]ジオキソラン（515mg, 2.25mmol）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム（2.47Mヘキサン溶液, 1.64mL, 4.05mmol）を加え、15分攪拌した後、ジフェニルジスルフィド（540mg, 2.48mmol）を加え、3時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製し、標記化合物（402mg, 1.56mmol, 69%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.01–4.06 (2H, m), 4.09–4.14 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.22–7.39 (8H, m), 7.48 (1H, s).

### 【0338】

#### 製造例136. 3-フェニルスルファニルベンズアルデヒド

製造例135に記載の2-(3-フェニルスルファニルフェニル)-[1,3]ジオキソラン（396mg, 1.53mmol）をエタノール（5mL）、水（5mL）、テトラヒドロフラン（5mL）および硫酸（1mL）の混合溶液に溶解し、加熱還流下2.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製し、標記化合物（323mg, 1.51mmol, 98%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.31–7.39 (3H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=7.9Hz), 7.71 (1H, d, J=7.3Hz), 7.76 (1H, s), 9.94 (1H, s).

### 【0339】

#### 製造例137. (3-フェニルスルファニルフェニル)-メタノール

製造例136に記載の3-フェニルスルファニルベンズアルデヒド（321mg, 1.49mmol）をエタノール（6mL）に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム（1

1.3 mg, 2. 98 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(220 mg, 1. 02 mmol, 68%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.73 (2H, s), 4.66 (1H, s), 7.18-7.37 (9H, m)

### 【0340】

#### 製造例138. 2-(3-フェニルスルファニルベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例137に記載の(3-フェニルスルファニルフェニル)-メタノール(212 mg, 0. 980 mmol)、フタルイミド(144 mg, 0. 980 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(170 μl, 1. 08 mmol)およびトリフェニルホスフィン(308 mg, 1. 18 mmol)をテトラヒドロフラン(4 mL)に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(124 mg, 0. 359 mmol, 37%)を白色固体で得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.80 (2H, s), 7.17-7.36 (9H, m), 7.73 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz), 7.86 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz).

### 【0341】

#### 製造例139. 3-フェニルスルファニルベンジルアミン

製造例138に記載の2-(3-フェニルスルファニルベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン(123 mg, 0. 356 mmol)をエタノール(3 mL)に溶解させ、0℃でヒドラジン-水和物(518 μl, 10. 7 mmol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(75 mg, 0. 35 mmol, 98%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.83 (2H, s), 7.19-7.36 (9H, m).

### 【0342】

#### 製造例140. 2-(4-プロモフェニル)-[1, 3]ジオキソラン

4-プロモベンズアルデヒド(4. 00 g, 21. 6 mmol)、エタン-1, 2-ジオール(6. 03 mL, 10. 8 mmol)およびトルエン-4-スルホニックアシッド一水和物(186 mg, 1. 08 mmol)をトルエン(80 mL)に溶解し、加熱還流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(4. 66 g, 20. 3 mmol, 94%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.01-4.05 (2H, m), 4.07-4.13 (2H, m), 5.77 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz).

### 【0343】

#### 製造例141. 2-(4-ベンジルスルファニルフェニル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例135と同様の手法により、製造例140に記載の2-(4-プロモフェニル)-[1, 3]ジオキソラン(1. 00 g, 4. 37 mmol)およびベンジルジスルフィド(1. 18 g, 4. 81 mmol)から標記化合物(568 mg, 2. 09 mmol, 48%)を白色固体で得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.02-4.04 (2H, m), 4.10-4.13 (2H, m), 4.13 (2H, s), 5.76 (1H, s), 7.23-7.27 (1H, m), 7.28-7.32 (6H, m), 7.37 (2H, d, J=8.2

Hz).

【0344】

製造例142. 4-ベンジルスルファニル-ベンズアルデヒド

製造例136と同様の手法により、製造例141に記載の2-(4-ベンジルスルファニルフェニル)-[1,3]ジオキサン(568mg, 2.09mmol)から標記化合物(462mg, 2.02mmol, 97%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.24 (2H, s), 7.26-7.40 (7H, m), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz), 9.92 (1H, s).

【0345】

製造例143. (4-ベンジルスルファニル)-メタノール

製造例137と同様の手法により、製造例142に記載の4-ベンジルスルファニル-ベンズアルデヒド(462mg, 2.02mmol)から標記化合物(406mg, 1.76mmol, 87%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.11 (2H, s), 4.65 (2H, d, J=4.4Hz), 7.20-7.35 (8H, m), 7.37 (1H, d, J=4.4Hz).

【0346】

製造例144. 2-(4-ベンジルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例138と同様の手法により、製造例143に記載の(4-ベンジルスルファニル)-メタノール(406mg, 1.76mmol)から標記化合物(563mg, 1.57mmol, 89%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.09 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 7.24 (2H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.1Hz), 7.71 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz), 7.84 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz).

【0347】

製造例145. 4-ベンジルスルファニル-ベンジルアミン

製造例139と同様の手法により、製造例144に記載の2-(4-ベンジルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン(563mg, 1.57mmol)から標記化合物(260mg, 1.13mmol, 72%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.83 (2H, s), 4.10 (2H, s), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19-7.32 (7H, m).

【0348】

製造例146. N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-(エトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

6-アミノニコチニックアシッド(130mg, 0.941mmol)および製造例4に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(201mg, 0.941mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(624mg, 1.41mmol)およびトリエチルアミン(394μl, 2.82mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、白色の不溶物をろ取し、6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド(202mg, 0.606mmol, 64%)を得た。

得られた6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド(200mg, 0.556mmol)のエタノール(10mL)溶液に5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン(85mg, 0.66mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(1mL)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(95mg, 0.243mmol, 40%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 3.55 (2H, q, J=7.0Hz), 4.56 (2H, d, J=5.5Hz), 4.84 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J=8.8Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.35 (4H, m), 7.27-7.44 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.54 (1H, d, J=2.4Hz).

### 【0349】

#### 製造例147. (5-フェニルアミノメチルフラン-2-イル)-メタノール

アセティックアシッド 5-ホルミルフラン-2-イルメチルエステル (2.00 g, 11.9 mmol)、アニリン (1.63 mL, 17.9 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.04 g, 23.8 mmol) を、0℃でテトラヒドロフラン (40 mL) および酢酸 (1 mL) の混合溶液に懸濁させ、室温で7時間攪拌した。反応溶液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、アセティックアシッド 5-フェニルアミノメチルフラン-2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物 (2.91 g) を淡黄色油状物として得た。

続いて、得られたアセティックアシッド 5-フェニルアミノメチルフラン-2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物 (2.91 g) ならびに炭酸カリウム (3.28 g, 23.7 mmol) をメタノール (60 mL) に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (1.99 g, 9.79 mmol, 82%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.04 (1H, brs), 4.31 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.9Hz), 6.19 (1H, d, J=3.1Hz), 6.23 (1H, d, J=3.1Hz), 6.68 (2H, d, J=7.5Hz), 6.75 (1H, t, J=7.3Hz), 7.19 (2H, t, J=7.3Hz).

### 【0350】

#### 製造例148. 2-(5-フェニルアミノメチルフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例138と同様の手法により、製造例147に記載の (5-フェニルアミノメチルフラン-2-イル)-メタノール (1.58 g, 7.77 mmol) から標記化合物 (603 mg, 1.81 mmol, 23%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.25 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=3.1Hz), 6.28 (1H, d, J=3.1Hz), 6.63 (2H, d, J=7.5Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3Hz), 7.14 (2H, t, J=7.3Hz), 7.72 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz), 7.87 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz).

### 【0351】

#### 製造例149. (5-アミノメチルフラン-2-イルメチル)-フェニルアミン

製造例139と同様の手法により、製造例148に記載の 2-(5-フェニルアミノメチルフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン (251 mg, 0.755 mmol) から標記化合物 (92 mg, 0.46 mmol, 60%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.79 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=3.1Hz), 6.15 (1H, d, J=3.1Hz), 6.68 (2H, d, J=7.7Hz), 6.74 (1H, t, J=7.3Hz), 7.19 (2H, t, J=7.3Hz).

### 【0352】

#### 製造例150. (2-(5-[1,3]ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン

5-[1,3]ジオキソラン-2-イルフラン-2-カルバルデヒド (2.03 g, 2.1 mmol)、トリメチルスルホニウムプロミド (1.90 g, 12.1 mmol) および水酸化カリウム (779 mg, 13.9 mmol) をアセトニトリル (75 mL) に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽

和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-(5-オキシラニルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(2.25g)を淡黄色油状物として得た。

得られた2-(5-オキシラニルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(2.25g)およびシリカゲル(5.00g)を酢酸エチル(40mL)に懸濁し、室温で6.5時間攪拌した。反応溶液をろ過後、ろ液を減圧留去し、(5-(1,3)ジオキソラン-2-イルーフラン-2-イル)-アセトアルデヒド(1.57g)を黄色油状物として得た。

次に、得られた(5-[1,3]ジオキソラン-2-イルーフラン-2-イル)-アセトアルデヒド(1.57g)、アニリン(0.94mL, 10.3mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.76g, 17.2mmol)を0℃でテトラヒドロフラン(30mL)および酢酸(1mL)の混合溶液に懸濁させ、室温で19時間攪拌した。反応溶液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(453mg, 1.75mmol, 14%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 3.43 (2H, t, J=6.8Hz), 3.99-4.06 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.06 (1H, d, J=3.3Hz), 6.37 (1H, d, J=3.1Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.71 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.18 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

### 【0353】

#### 製造例151. 5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例53と同様の手法により、製造例150に記載の(2-(5-[1,3]ジオキソラン-2-イルーフラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン(453mg, 1.75mmol)から標記化合物(314mg, 1.46mmol)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.05 (2H, t, J=6.8Hz), 3.53 (2H, t, J=6.8Hz), 6.33 (1H, d, J=3.5Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.73 (1H, t, J=7.3Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 9.55 (1H, s).

### 【0354】

#### 製造例152. (2-(5-アミノメチルーフラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン

製造例54と同様の手法により、製造例151に記載の5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-カルバルデヒド(150mg, 0.697mmol)から標記化合物(117mg, 0.541mmol, 78%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, t, J=6.8Hz), 3.78 (2H, s), 6.00 (1H, d, J=3.1Hz), 6.04 (1H, d, J=2.9Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.71 (1H, t, J=7.3Hz), 7.18 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

### 【0355】

#### 製造例153. 2-(4-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

4-プロモ-チオフェン-2-カルバルデヒド(9.24g, 48.4mmol)、エタン-1,2-ジオール(13.5mL, 242mmol)、トルエン-4-スルホニックアシッド一水和物(416mg, 2.42mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、加熱還流下、1.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をN<sub>H</sub>シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(11.8g, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.02-4.04 (2H, m), 4.09-4.11 (2H, m), 6.07 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=0.73, 1.5Hz), 7.22 (1H, d, J=1.5Hz).

## 【0356】

製造法154. 2-(4-フェノキシーチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例42と同様の手法により、製造例153に記載の2-(4-プロモーチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(6.96g, 29.6mmol)およびフェノール(6.60g, 71.0mmol)から標記化合物(5.40g, 21.7mmol, 73%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.00–4.04 (2H, m), 4.12–4.17 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=1.7Hz), 6.94 (1H, d, J=1.7Hz), 7.04 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.09 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.32 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

## 【0357】

製造例155. 4-フェノキシーチオフェン-2-カルバルデヒド

製造例43と同様の手法により、製造例154に記載の2-(4-フェノキシーチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(500mg, 2.01mmol)から標記化合物(183mg, 0.896mmol, 44%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.04 (1H, dd, J=1.3, 1.6Hz), 7.07 (2H, dd, J=1.1, 8.8Hz), 7.16 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.35 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz), 7.51 (1H, d, J=1.7Hz), 9.84 (1H, s).

## 【0358】

製造例156. C-(4-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例44と同様の手法により、製造例155に記載の4-フェノキシーチオフェン-2-カルバルデヒド(183mg, 0.896mmol)から標記化合物(94mg, 0.458mmol, 51%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.99 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=1.7Hz), 6.69–6.70 (1H, m), 7.05 (2H, dd, J=1.1, 7.7Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (2H, dd, J=7.5, 8.6Hz).

## 【0359】

製造例157. 5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-イソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

2-エトキシメチレン-マロニックアシッド ジエチルエステル(5.00g, 23.1mmol)、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(4.01g, 57.8mmol)およびトリエチルアミン(8.06mL, 57.8mmol)をエタノール(100mL)に溶解し、室温で17時間攪拌した後、加熱還流下4.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、1N塩酸を塩が析出してくるまで加えた。析出した塩をろ取り、標記化合物(2.39g, 15.2mmol, 66%)の塩酸塩を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 4.08 (2H, q, J=7.1Hz), 4.90 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J=6.8Hz).

## 【0360】

製造例158. 5-オキソ-2-フェノキシチオカルボニル-2, 5-ジヒドロ-イソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例157に記載の5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-イソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1.00g, 5.17mmol)、フェニルクロロチオノホルメート(786μl, 5.69mmol)およびピリジン(919μl, 11.4mmol)を0℃でトルエン(20mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応溶液に水を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(1.66g, 5.66mmol, 定量的)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 7.16 (2H, dd, J=1.3, 8.6Hz), 7.38 (1H, t, J=7.1Hz), 7.49 (2H, dd, J=7.1, 8.8Hz), 9.30 (1H, s).

## 【0361】

製造例159. 2-フェノキシーチアゾール-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例158に記載の5-オキソ-2-フェノキシオカルボニル-2, 5-ジヒドロ-1-イソキサンゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル (500 mg, 2.01 mmol) をアセトン (500 mL) に溶解し、室温で30分光 (300 nm) を照射した。反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製し、標記化合物 (384 mg, 1.54 mmol, 90%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 4.33 (2H, q, J=7.1Hz), 7.26-7.35 (3H, m), 7.47 (2H, dd, J=7.5, 8.4Hz), 7.90 (1H, s).

## 【0362】

製造例160. (2-フェノキシーチアゾール-5-イル) -メタノール

製造例159に記載の2-フェノキシーチアゾール-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル (384 mg, 1.54 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、0℃で水素化アルミニウムリチウム (292 mg, 7.70 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、0℃で水 (292 μl)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (292 μl)、水 (876 μl) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:4) で精製し、標記化合物 (270 mg, 1.30 mmol, 85%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.73 (2H, d, J=5.9Hz), 7.13 (1H, s), 7.25-7.29 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m).

## 【0363】

製造例161. 2-(2-フェノキシーチアゾール-5-イルメチル) -イソインドール-1, 3-ジオン

製造例138と同様の手法により、製造例160に記載の (2-フェノキシーチアゾール-5-イル) -メタノール (270 mg, 1.30 mmol) から標記化合物 (131 mg, 0.389 mmol, 30%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.89 (2H, s), 7.21-7.28 (4H, m), 7.40 (2H, t, J=8.0Hz), 7.73 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz), 7.86 (2H, dd, J=2.9, 5.5Hz).

## 【0364】

製造例162. C-(2-フェノキシーチアゾール-5-イル) -メチルアミン

製造例139と同様の手法により、製造例161に記載の2-(2-フェノキシーチアゾール-5-イルメチル) -イソインドール-1, 3-ジオン (131 mg, 0.389 mmol) から標記化合物 (63 mg, 0.31 mmol, 78%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 7.03 (1H, t, J=1.1Hz), 7.25-7.28 (3H, m), 7.39-7.43 (2H, m).

## 【0365】

製造例163. 2-アミノ-ニコチニックアシッド メチルエステル

2-アミノ-ニコチニックアシッド (10.0 g, 72.4 mmol) をメタノール (200 mL) および硫酸 (10 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下35時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (5.26 g, 34.6 mmol, 48%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, ddd, J=1.1, 4.8, 7.7Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.6, 7.7Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

## 【0366】

製造例164. 2-アミノ-5-ニトロ-ニコチニックアシッド メチルエステル

製造例163に記載の2-アミノ-ニコチニックアシッド メチルエステル(1.00g, 6.57mmol)を0℃で硝酸(0.7mL)および硫酸(2.6mL)の混合溶液に溶解し、0℃で40分、室温で19時間攪拌した後、さらに70℃で4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(4.59mg, 2.33mmol, 35%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.86 (3H, s), 8.14 (1H, brs), 8.62 (1H, brs), 8.68 (1H, d, J=2.7Hz), 9.04 (1H, d, J=2.9Hz).

## 【0367】

製造例165. 2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例164に記載の2-アミノ-5-ニトロ-ニコチニックアシッド メチルエステル(4.8.4mg, 0.245mmol)、水酸化リチウム一水和物(10.3mg, 0.245mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0.1mL)および水(0.1mL)の混合溶媒に溶解し、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、2-アミノ-5-ニトロ-ニコチニックアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られた2-アミノ-5-ニトロ-ニコチニックアシッドのリチウム塩、C-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(6.0mg, 0.29mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.62mg, 0.367mmol)およびトリエチルアミン(1.03μl, 0.735mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(8.7mg, 0.24mmol, 96%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.49 (2H, d, J=5.5Hz), 6.50 (1H, d, J=3.7Hz), 6.80 (1H, d, J=3.1Hz), 7.08 (2H, d, J=7.7Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.37 (2H, t, J=7.5Hz), 8.76 (1H, d, J=2.2Hz), 8.96 (1H, d, J=1.7Hz), 9.51 (1H, t, J=5.5Hz).

## 【0368】

製造例166. 2,5-ジアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例165に記載の2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(7.4mg, 0.20mmol)、鉄粉(5.6mg, 1.0mmol)および塩化アンモニウム(2.1mg, 0.40mmol)をエタノール(2mL)および水(0.5mL)の混合溶媒に懸濁し、60℃で3時間攪拌した後、90℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(5.4.4mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 341.26(MH<sup>+</sup>)

## 【0369】

製造例167. 3-ジクロロメチル-2-ニトロ-チオフェン

カリウムtert-ブトキシド(23.0mL, 1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 23.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)溶液に、-78℃で2-ニトロ-チオフェン(1.00g, 7.74mmol)のクロロホルム(6.82μl, 8.51mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)混合溶液を滴下し、5分攪拌した後、メタノールおよび酢酸を0℃で加えた。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢

酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20:1）で精製し、標記化合物（1.54g, 7.26mmol, 94%）を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.54 (1H, d, J=5.7Hz), 7.57 (1H, d, J=5.7Hz), 7.64 (1H, s).

### 【0370】

#### 製造例168. 2-ニトローチオフェン-3-カルバルデヒド

製造例167に記載の3-ジクロロメチル-2-ニトローチオフェン（1.54g, 7.26mmol）をギ酸（10mL）に溶解し、窒素雰囲気下、24時間加熱還流した。反応溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）で精製し、標記化合物（4.72mg, 3.00mmol, 41%）を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.49 (1H, d, J=5.5Hz), 7.54 (1H, d, J=5.7Hz), 10.62 (1H, s).

### 【0371】

#### 製造例169. 2-(2-ニトローチオフェン-3-イル)-[1,3]ジオキソラン

製造例168に記載の2-ニトローチオフェン-3-カルバルデヒド（3.67mg, 2.33mmol）、エタン-1,2-ジオール（6.51μl, 11.7mmol）およびトルエン-4-スルホニックアシッド一水和物（4.0mg, 0.233mmol）をトルエン（8mL）に溶解し、加熱還流下、2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製し、標記化合物（3.04mg, 1.51mmol, 65%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.07-4.15 (4H, m), 6.51 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=5.5Hz), 7.45 (1H, d, J=5.5Hz).

### 【0372】

#### 製造例170. 2-アミノーチオフェン-3-カルバルデヒド

製造例169に記載の2-(2-ニトローチオフェン-3-イル)-[1,3]ジオキソラン（1.50mg, 0.746mmol）、鉄粉（2.08mg, 3.73mmol）および塩化アンモニウム（8.0mg, 1.49mmol）をエタノール（3mL）および水（0.75mL）の混合溶媒に懸濁し、90℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製し、標記化合物（3.8mg, 0.30mmol, 40%）を赤色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 6.19 (1H, d, J=5.7Hz), 6.67 (2H, brs), 6.90 (1H, d, J=5.7Hz), 9.69 (1H, s).

### 【0373】

#### 製造例171. 6-アミノーチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例170に記載の2-アミノーチオフェン-3-カルバルデヒド（3.8mg, 0.30mmol）およびマロノニトリル（2.0mg, 0.30mmol）を、ピペリジン（数滴）を添加したエタノール（1mL）に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）で精製し、標記化合物（5.0mg, 0.29mmol, 96%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.00 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=6.0Hz), 7.42 (1H, d, J=6.0Hz), 8.40 (1H, s).

### 【0374】

#### 製造例172. 6-アミノーチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシツ

ド

製造例171に記載の6-アミノーチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(104mg, 0.594mmol)を水(1.5mL)および硫酸(1.5mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下3時間攪拌した。反応溶液に0℃で5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、中性にした。析出した固体をろ取りし、標記化合物(65mg, 0.33mmol, 56%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.19 (1H, d, J=5.9Hz), 7.25 (1H, d, J=6.0Hz), 8.48 (1H, s).

### 【0375】

製造例173. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(1.0g, 8.46mmol)、10%パラジウム-カーボン(500mg)をギ酸(10mL)およびトリエチルアミン(10mL)の混合溶液に溶解し、70℃で17時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウム-カーボン(270mg)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=10:1)で精製し、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(614mg, 5.11mmol, 60%)を淡黄色固体として得た。

得られた2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(614mg, 5.11mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(1.09g, 6.13mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(12mL)に溶解し、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製し、5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(370mg, 1.86mmol, 36%)を白色固体として得た。

得られた5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(345mg, 1.73mmol)、ジンク シアニド(305mg, 2.60mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(200mg, 0.173mmol)をジメチルスルホキシド(7mL)に溶解し、窒素雰囲気下、120℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(167mg, 1.15mmol, 66%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.01 (2H, t, J=8.6Hz), 3.58 (2H, t, J=8.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.10 (1H, s).

### 【0376】

製造例174. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド

製造例172と同様の手法により、製造例173に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(167mg, 1.15mmol)から標記化合物(259mg, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.00 (2H, t, J=8.6Hz), 3.56 (2H, t, J=8.6Hz), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.30 (1H, s).

### 【0377】

製造例175. 6-アミノーチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

6-アミノーチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(44mg

, 0.23 mmol) をメタノール (1 mL) および硫酸 (0.5 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下、24時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物 (34 mg, 0.16 mmol, 72%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=6.0Hz), 7.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.54 (1H, s).

### 【0378】

#### 製造例176. 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-7-エノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例175に記載の6-アミノ-7-エノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル (10 mg, 48 μmol)、ナトリウム ナイトライト (10 mg, 144 μmol) をホスフィニックアシッド (0.5 mL) に溶解し、0℃で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物 (10 mg, 48 μmol, 定量的) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.21 (1H, d, J=5.9Hz), 7.34 (1H, d, J=6.0Hz), 8.61 (1H, s), 11.4 (1H, s).

### 【0379】

#### 製造例177. 6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-7-エノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例176に記載の6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-7-エノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル (9 mg, 43 μmol)、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (23 mg, 65 μmol) およびジメチルピリジン-4-イルアミン(触媒量)をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、室温で18.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物 (10 mg, 29 μmol, 68%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.43 (1H, d, J=5.9Hz), 7.73 (1H, d, J=5.9Hz), 8.87 (1H, s).

### 【0380】

#### 製造例178. エノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例177に記載の6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-7-エノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル (10 mg, 29 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0) (3.4 mg, 2.9 μmol)、ギ酸 (1.7 μl, 44 μmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (15 μl, 87 μmol) を1-メチル-2-ピロリドン (0.5 mL) に溶解し、100℃で1.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水および酢酸エチル加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物 (7 mg, 定量的) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.99 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=6.4Hz), 7.62 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, d, J=1.6Hz), 9.17 (1H, d, J=2.0Hz).

### 【0381】

#### 製造例179. チオフェン-3-イルカルバミックアシッド tert-ブチルエステル

チオフェン-3-カルボキシリックアシッド (2.50 g, 19.5 mmol)、ジフェニルホスホリル アジド (4.62 mL, 21.5 mmol)、トリエチルアミン (3.26 mL, 23.4 mmol) を *tert*-ブタノール (50 mL) に溶解し、加熱還流下3.5時間攪拌した。反応溶液に水を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) で精製し、標記化合物 (3.33 g, 16.7 mmol, 86%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.46 (9H, s), 6.97 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, m), 9.61 (1H, s).

### 【0382】

製造例180. (2-ホルミルチオフェン-3-イル) カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

製造例179に記載のチオフェン-3-イルカルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル (1.00 g, 5.02 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム (2.47 Mヘキサン溶液, 4.47 mL, 11.0 mmol) を加え、-78℃で1時間攪拌した。反応溶液にN,N-ジメチルホルムアミド (466 μl, 6.02 mmol) を-78℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) で精製し、標記化合物 (1.14 g, 定量的) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.50 (9H, s), 7.60 (1H, d, J=5.3Hz), 8.02 (1H, d, J=5.3Hz), 9.94 (1H, s), 10.1 (1H, s).

### 【0383】

製造例181. 5-アミノ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボニトリル

製造例180に記載の(2-ホルミルチオフェン-3-イル)カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル (500 mg, 2.20 mmol) およびマロノニトリル (153 mg, 2.31 mmol) を、ピペリジン (触媒量) を添加したエタノール (10 mL) に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体をろ取し、標記化合物 (215 mg, 1.23 mmol, 56%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.76 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=0.73, 5.5Hz), 8.22 (1H, d, J=5.5Hz), 8.64 (1H, s).

### 【0384】

製造例182. 5-アミノ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド

製造例172と同様の手法により、製造例181に記載の5-アミノ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボニトリル (208 mg, 1.19 mmol) から標記化合物 (200 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.27 (1H, dd, J=0.73, 5.5Hz), 8.28 (1H, d, J=5.5Hz), 8.92 (1H, s).

### 【0385】

製造例183. 5-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例176と同様の手法により、製造例182に記載の5-アミノ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド (37 mg, 97 μmol) から標記化合物 (17 mg, 44 μmol, 46%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=5.9Hz), 6.49 (1H, d, J=3.8Hz), 6.79 (1H, d, J=3.7Hz), 7.07-7.15 (4H, m), 7.37 (2H, t, J=7.7Hz), 8.15 (1H, d

, J=5.5Hz), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, m), 13.0 (1H, s).

### 【0386】

製造例184. トリフルオロメタンスルホニックアシッド 6-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イルエステル

製造例177と同様の手法（ただし、ジクロロメタンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミドを用いた。）で、製造例183に記載の5-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド（5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル）アミド（1.2mg, 3.1μmol）から標記化合物（1.1mg, 2.1μmol, 68%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.53 (2H, d, J=5.5Hz), 6.53 (1H, d, J=3.8Hz), 6.83 (1H, d, J=4.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz), 7.37 (2H, t, J=7.7Hz), 7.65 (1H, d, J=5.5Hz), 8.50 (1H, d, J=5.7Hz), 8.97 (1H, s), 9.39-9.44 (1H, m).

### 【0387】

製造例185. 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例105に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド（4.00mg、2.31mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（1.0mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.78mL、5.6mmol）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（1.23g、2.8mmol）および製造例35に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン（5.72mg、2.8mmol）を加え、室温で13時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:1）で精製し、標記化合物（3.80mg、1.05mmol、46%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 9.11 (1H, t, J=6.0Hz).

### 【0388】

製造例186. 2-アミノ-6-(2-アミノエチルアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド（1.50mg, 0.417mmol）、エタン-1,2-ジアミン（4.18μl, 6.25mmol）をジメチルスルホキシド（2mL）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1mL）の混合溶液に溶解し、120℃で15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にテトラヒドロフランおよびNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=10:1）で精製し、標記化合物（9.5mg, 0.25mmol, 59%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.64 (2H, t, J=6.4Hz), 3.16-3.22 (2H, m), 4.41 (2H, d, J=5.7Hz), 5.70 (1H, d, J=8.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.8Hz), 6.67 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J=3.8Hz), 7.02 (2H, s), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.38 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 8.38 (1H, t, J=5.7Hz).

### 【0389】

製造例187. 2-アミノ-6-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例186に記載の2-アミノ-6-(2-アミノエチルアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(25mg, 65 $\mu$ mol)、4-フルオロニトロベンゼン(7.6 $\mu$ l, 71 $\mu$ mol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(22.7 $\mu$ l, 130 $\mu$ mol)をジメチルスルホキシド(0.5mL)に溶解し、室温で3.5時間攪拌した後、70℃で15.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(23mg)を得た。

MS m/e (ESI) 505.37(MH<sup>+</sup>)

### 【0390】

#### 製造例188. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド

キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジルオキシベンジルアミド(1.3g, 3.6mmol)およびトリフルオロアセティックアシッド(8mL)の混合物に、氷冷下チオアニソール(1.7mL, 14mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル-メタノールにより再結晶し標記化合物(0.64g, 2.3mmol, 64%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=5.9Hz), 6.60-6.63 (1H, m), 6.75-6.77 (2H, m), 7.10 (1H, t, J=8.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45-8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.23 (1H, t, J=5.8Hz), 9.33 (1H, s).

### 【0391】

#### 製造例189. 4-ベンジルオキシ-2-フルオロベンゾニトリル

4-ヒドロキシ-2-フルオロベンゾニトリル(1.0g, 7.3mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、炭酸カリウム(2.0g, 15mmol)およびベンジルプロミド(0.87mL, 7.3mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、標記化合物(1.5g, 6.7mmol, 92%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.11 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 11.0Hz), 6.83 (1H, ddd, J=0.6, 2.4, 8.8Hz), 7.37-7.43 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J=7.5, 8.6Hz).

### 【0392】

#### 製造例190. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルエチルベンジルアミド

製造例106と同様の手法により(ただし、反応を80℃で行った)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(1.0g, 5.8mmol)および4-ブロモベンジルアミン塩酸塩(1.3g, 5.8mmol)からキノリン-6-カルボキシリックアシッド4-ブロモベンジルアミド(1.3g, 68%)を得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド4-ブロモベンジルアミド(200mg, 0.59mmol)、エチニルベンゼン(0.077mL, 0.70mmol)、ヨウ化銅(I)(触媒量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(68mg, 0.059mmol)およびN-メチルピロリジノン(4mL)の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.31mL, 1.8mmol)を加え、100℃で30分、120℃で50分攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶

媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：4)により精製後、得られた粗精製物をジエチルエーテルで洗うことにより標記化合物(50mg, 0.14mmol, 24%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.7Hz), 7.39-7.41 (5H, m), 7.52 (4H, d, J=6.8Hz), 7.60 (1H, dd, J=3.8, 8.1Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=7.9Hz), 8.56 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=4.0Hz), 9.33 (1H, brs).

### 【0393】

製造例191. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(87mg, 0.54mmol)およびC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0.54mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(240mg, 0.54mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL, 1.08mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90mg, 0.25mmol, 45.4%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=0.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.6Hz)

### 【0394】

製造例192. 2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(170mg, 0.46mmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(54mg, 0.046mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(0.47mL, 1.4mmol)を加え、130℃で2.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(150mg, 0.38mmol, 82%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 3.93 (2H, q, J=7.0Hz), 4.35 (1H, d, J=1.8Hz), 4.65 (2H, d, J=5.3Hz), 5.37 (1H, d, J=1.8Hz), 6.30-6.32 (3H, m), 6.39 (1H, d, J=3.7Hz), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.1Hz).

### 【0395】

製造例193. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-トリブチルスタニル-ニコチナミド

製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(1.1g, 3.0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(170mg, 0.15mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、ビス(トリn-ブチルチン)(9.1mL, 18mmol)を加え、135℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1)により精製後、得られた粗精製物を0℃に冷却したヘキサンで洗うことにより、標記化合物(600mg, 0.98mmol, 33%)

を、無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.86-0.90 (9H, m), 1.05-1.09 (6H, m), 1.27-1.36 (6H, m), 1.50-1.58 (6H, m), 4.64 (1H, d, J=5.5Hz), 6.26-6.30 (4H, m), 6.38 (1H, d, J=3.8Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 7.08-7.12 (3H, m), 7.31-7.36 (3H, m).

### 【0396】

#### 製造例 194. 4-[1, 3]ジオキソランー2-イル-ベンゾニトリル

4-ホルミルベンゾニトリル (3.00 g, 22.9 mmol)、エタン-1, 2-ジオール (6.38 mL, 115 mmol) およびトルエン-4-スルホニックアシッド一水和物 (197 mg, 1.15 mmol) をトルエン (60 mL) に溶解し、加熱還流下、10時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、標記化合物 (3.78 g, 21.6 mmol, 94%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.04-4.13 (4H, m), 5.85 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.1Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz).

### 【0397】

#### 製造例 195. 4-[1, 3]ジオキソランー2-イル-ベンジルアミン

製造例 194 に記載の 4-[1, 3]ジオキソランー2-イル-ベンゾニトリル (3.78 g, 21.6 mmol) をテトラヒドロフラン (76 mL) に溶解し、0℃で水素化アルミニウムリチウム (4.09 g, 108 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水 (4.09 mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (4.09 mL)、水 (12.3 mL) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、標記化合物 (3.92 g, 定量的) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.89 (2H, s), 4.03-4.16 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=7.9Hz), 7.46 (2H, d, J=8.1Hz).

### 【0398】

#### 製造例 196. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-[1, 3]ジオキソランー2-イル-ベンジルアミド

製造例 191 と同様の手法により、製造例 195 に記載の 4-[1, 3]ジオキソランー2-イル-ベンジルアミン (970 mg, 5.60 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (913 mg, 5.09 mmol) から標記化合物 (1.31 g, 3.92 mmol, 77%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.90-4.02 (4H, m), 4.54 (2H, d, J=5.9Hz), 5.69 (1H, s), 7.35-7.40 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=9.0Hz), 8.2 (1H, dd, J=1.9, 9.0Hz), 8.46 (1H, d, J=8.1Hz), 8.54 (1H, d, J=1.5Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.29 (1H, t, J=5.7Hz).

### 【0399】

#### 製造例 197. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ホルミルベンジルアミド

製造例 196 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-[1, 3]ジオキソランー2-イル-ベンジルアミド (1.30 g, 3.89 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL)、水 (10 mL) および硫酸 (3 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (700 mg, 2.41 mmol, 62%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 7.57 (2H, d, J=7.9Hz), 7.61 (1H, t, J=4.1Hz), 7.88 (2H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.

21 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=7.9Hz), 8.56 (1H, d, J=1.5Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz), 9.39 (1H, t, J=6.0Hz), 9.97 (1H, s).

## 【0400】

製造例198. 5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロ-チオフェン-2-カルボニトリル (5.00 g, 32.5 mmol)、3-クロロフェノール (6.90 mL, 65.0 mmol) および炭酸カリウム (13.4 g, 97.5 mmol) をジメチルスルホキシド (50 mL) に懸濁し、60°Cで4時間攪拌した。反応液に0°Cで水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20:1）で精製し、標記化合物 (5.56 g, 23.6 mmol, 73%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 6.49 (1H, d, J=4.2Hz), 7.04 (1H, ddd, J=0.92, 2.4, 8.2Hz), 7.15 (1H, t, J=2.2Hz), 7.22 (1H, ddd, J=0.92, 2.0, 8.1Hz), 7.33 (1H, t, J=8.2Hz), 7.4 (1H, d, J=4.2Hz).

## 【0401】

製造例199. 2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

製造例45と同様の手法により、2-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン (8.00 g, 30.4 mmol) および1-プロモメチル-2-フルオロローベンゼン (4.48 mL, 36.5 mmol) から標記化合物 (4.33 g, 16.4 mmol, 54%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.97-4.03 (2H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 4.14 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=3.7Hz), 6.98 (1H, d, J=3.9Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m).

## 【0402】

製造例200. 5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例199に記載の2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン (4.33 g, 16.4 mmol) をメタノール (40 mL) および水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、1N塩酸 (20 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）で精製し、標記化合物 (3.54 g, 16.1 mmol, 98%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=3.8Hz), 7.05-7.13 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=3.8Hz), 9.81 (1H, s).

## 【0403】

製造例201. (5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例200に記載の5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド (2.81 g, 12.7 mmol) をエタノール (40 mL) に溶解し、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム (964 mg, 25.4 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に0°Cで水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製し、標記化合物 (2.10 g, 9.45 mmol, 74%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.14 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=3.5Hz), 6.82 (1H, d, J=3.7Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m).

## 【0404】

製造例202. 2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)

-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例138と同様の手法により、製造例201に記載の（5-（2-フルオローベンジル）-チオフェン-2-イル）-メタノール（2.10g, 9.44mmol）から標記化合物（1.49g, 4.24mmol, 45%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.08 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.94 (1H, d, J=3.5Hz), 6.99-7.08 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 7.70 (2H, dd, J=3.1, 5.5Hz), 7.84 (2H, dd, J=3.1, 5.5Hz).

**【0405】**製造例203. C-（5-（2-フルオローベンジル）チオフェン-2-イル）-メチルアミン

製造例139と同様の手法により、製造例202に記載の2-（5-（2-フルオローベンジル）-チオフェン-2-イルメチル）-イソインドール-1, 3-ジオン（1.49g, 4.24mmol）から標記化合物（901mg, 4.07mmol, 96%）を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.5Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m).

**【0406】**製造例204. (5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例203に記載の2-（4-フェノキシ-チオフェン-2-イル）-[1, 3]ジオキソラン（4.88g, 19.7mmol）およびN-プロモスクシンイミド（3.85g, 21.7mmol）をテトラヒドロフラン（100mL）に溶解し、室温で4.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルろ過することで2-（5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル）-[1, 3]ジオキソラン（5.48g）を淡黄色油状物として得た。

続いて製造例43と同様の手法により、2-（5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル）-[1, 3]ジオキソラン（5.48g）から5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-カルバルデヒド（3.11g）を無色油状物として得た。

続いて製造例137と同様の手法により、5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-カルバルデヒド（3.11g, 11.0mmol）から標記化合物（2.76g, 9.68mmol, 88%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.98 (2H, dd, J=1.1, 8.8Hz), 7.09 (1H, tt, J=1.1, 7.5Hz), 7.29-7.34 (2H, m).

**【0407】**製造例205. 2-（5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル）-イソインドール-1, 3-ジエン

製造例138と同様の手法により、製造例204に記載の（5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル）-メタノール（2.71g, 9.50mmol）から標記化合物（2.66g, 6.42mmol, 68%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.86 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.95 (2H, dd, J=1.1, 8.8Hz), 7.08 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30 (2H, dd, J=7.3, 8.8Hz), 7.70-7.76 (2H, m), 7.83-7.88 (2H, m).

**【0408】**製造例206. C-（5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル）-メチルアミン

製造例139と同様の手法により、製造例205に記載の2-（5-プロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル）-イソインドール-1, 3-ジエン（2.66g, 6.42mmol）から標記化合物（1.62g, 5.70mmol, 89%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.94 (2H, s), 6.53 (1H, t, J=1.1Hz), 6.97 (2H,

dd,  $J=1.1, 8.6\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, tt,  $J=1.1, 7.5\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, dd,  $J=7.5, 8.8\text{Hz}$ ).

#### 【0409】

#### 製造例207. 2-アミノ-5-ヨード-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例106と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド、製造例33に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)メチルアミンから得た2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (250mg, 0.768mmol) およびN-ヨードスクシンイミド (190mg, 0.845mmol) をテトラヒドロフラン (5mL) に溶解し、室温で16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物 (45mg, 0.10mmol, 13%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, s), 7.37 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

#### 【0410】

#### 製造例208. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (1.00g, 8.46mmol) および10%パラジウム-カーボン (500mg) をギ酸 (10mL) およびトリエチルアミン (10mL) の混合溶液に溶解し、70°Cで87時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウム-カーボン (400mg) を加え、70°Cで9.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=10:1)で精製し、標記化合物 (219mg, 1.82mmol, 22%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.94 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.27 (1H, s), 6.39 (1H, dd,  $J=5.3, 7.0\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ).

#### 【0411】

#### 製造例209. 5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

製造例208に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (15mg, 0.13mmol) およびN-プロモスクシンイミド (24mg, 0.14mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物 (12mg, 6.0μmol, 48%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.98 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.48 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

#### 【0412】

#### 製造例210. 5-プロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

製造例209に記載の5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (600mg, 3.01mmol) および2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (753mg, 3.31mmol) をトルエン (15mL) に溶解し、窒素雰囲気下、40分加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物 (260mg, 1.32mmol, 44%) を白色固

体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.40–6.48 (1H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.30 (1H, s), 11.9 (1H, s).

#### 【0413】

##### 製造例211. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例210に記載の5-プロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (90 mg, 0.46 mmol)、ジンク シアニド (80 mg, 0.69 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (53 mg, 46 μmol) をN-メチル-2-ピロリジノン (2 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、110°Cで4.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物 (48 mg, 0.34 mmol, 73%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.55–6.68 (1H, m), 7.65–7.78 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

#### 【0414】

##### 製造例212. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド

製造例172と同様の手法により、製造例211に記載の1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (47 mg, 0.33 mmol) から標記化合物 (47 mg, 0.29 mmol, 88%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.57–6.63 (1H, m), 7.55–7.62 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, s), 12.0 (1H, s), 12.7 (1H, brs).

#### 【0415】

##### 製造例213. 2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド

2-アミノピリジン (3.1 g, 33 mmol) およびトリエチルアミン (6.9 mL, 49 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、氷冷下2, 2-ジメチルプロピオニルクロリド (4.5 mL, 36 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。水を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (6.0 g, 34 mmol, 102%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.27 (9H, s), 7.03 (1H, ddd, J=1.1, 4.9, 7.3 Hz), 7.68–7.72 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.23–8.27 (2H, m).

#### 【0416】

##### 製造例214. N-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピオナミド

tetrat-ブチルリチウム (1.5 Mペンタン溶液, 10 mL, 15 mmol) およびジエチルエーテル (50 mL) の混合液に、-78°Cで製造例213に記載の2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド (900 mg, 5.0 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を滴下し、同温で90分攪拌した。同温下モルホリン-4-カルバルデヒド (1.0 mL, 10 mmol) を滴下し、徐々に室温まで昇温した。反応液に水およびテトラヒドロフランを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製し、標記化合物 (880 mg, 4.3 mmol, 85%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.38 (9H, s), 7.21 (1H, dd, J=4.9, 7.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.0, 7.5 Hz), 8.69 (1H, dd, J=2.0, 4.9 Hz), 9.94 (1H, s), 10.9 (1H, brs).

#### 【0417】

##### 製造例215. (2-アミノピリジン-3-イル)-メタノール

製造例214に記載のN-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロ

ロピオナミド（500mg, 2.4mmol）および5N水酸化ナトリウム水溶液（7mL）の混合液を、90分加熱還流した。放冷後、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：酢酸エチル=1：5）により精製し、標記化合物（160mg, 1.2mmol, 53%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.31 (2H, s), 5.13 (1H, brs), 5.62 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=5.0, 7.3Hz), 7.34-7.36 (1H, m), 7.81-7.82 (1H, m).

#### 【0418】

##### 製造例216. 2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド

製造例215に記載の（2-アミノピリジン-3-イル）-メタノール（130mg, 1.1mmol）およびジクロロメタン（10mL）の混合液に、室温で二酸化マンガン（1.3g, 15mmol）を加え、終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（108mg, 0.88mmol, 83%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 6.75 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.9, 7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=1.9, 4.9Hz), 9.86 (1H, s).

#### 【0419】

##### 製造例217. 2-ヒドロキシー[1,8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例216に記載の2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド（8.0mg, 0.066mmol）およびエタノール（2mL）の混合液に、ジエチルマロネート（0.50mL, 3.3mmol）およびピペリジン（0.20mL, 2.0mmol）を加え、70℃で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：酢酸エチル=1：10）により精製し、標記化合物（9.2mg, 0.042mmol, 64%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 4.45 (2H, q, J=7.1Hz), 7.28 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.7, 7.9Hz), 8.48 (1H, s), 8.87-8.88 (1H, m), 12.16 (1H, brs).

#### 【0420】

##### 製造例218. 2-トリフルオロメタンスルホニルオキシー[1,8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例217に記載の2-ヒドロキシー[1,8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル（95mg, 0.44mmol）、ジクロロメタン（4mL）およびN,N-ジメチルホルムアミド（0.5mL）の混合液に、N-フェニルービス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（230mg, 0.65mmol）、トリエチルアミン（0.18mL, 1.3mmol）および触媒量の4-（ジメチルアミノ）ピリジンを加え、室温で2.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）により精製し、標記化合物（22mg, 0.063mmol, 14%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.49 (3H, t, J=7.1Hz), 4.54 (2H, q, J=7.1Hz), 7.69 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.41 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 9.09 (1H, s), 9.28 (1H, dd, J=2.0, 4.2Hz).

#### 【0421】

##### 製造例219. [1,8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例218に記載の2-トリフルオロメタンスルホニルオキシー[1,8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル（22mg, 0.063mmol）、テトラキス（トリフェニルホスфин）パラジウム（0）（7.3mg, 0.0063mmol）、1-メチル-2-ピロリジノン（1.5mL）の混合液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.033mL, 0.19mmol）およびギ酸（0.0036mL, 0.094mmol）加え、100℃で45分攪拌した。放冷後、NHシリカゲルを

用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(8.1mg, 0.040mmol, 64%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.49 (3H, t, J=7.1Hz), 4.51 (2H, q, J=7.1Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 8.91 (1H, d, J=2.2Hz), 9.25 (1H, dd, J=2.0, 4.2Hz), 9.69 (1H, d, J=2.4Hz).

#### 【0422】

#### 製造例220. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルアミド

製造例191と同様の手法により、3-プロモベンジルアミン 塩酸塩 (1.3g, 5.8mmol) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (1.0g, 5.8mmol) から標記化合物 (1.4g, 4.0mmol, 70%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.75 (1H, brs), 7.23 (1H, t, J=7.8Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.24 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz).

#### 【0423】

#### 製造例221. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-プロモベンジルアミド

製造例191と同様の手法により、4-プロモベンジルアミン 塩酸塩 (1.3g, 5.8mmol) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (1.0g, 5.8mmol) から標記化合物 (1.3g, 3.9mmol, 68%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.67 (2H, d, J=5.9Hz), 6.63 (1H, brs), 7.26-7.29 (2H, m), 7.47-7.51 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=2.0Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

#### 【0424】

#### 製造例222. 3-アミノメチルフェノール

製造例47と同様の手法により、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (3.0g, 24mmol) から標記化合物 (2.9g, 24mmol, 97%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.60 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=7.5Hz), 6.68-6.70 (2H, m), 7.03-7.07 (1H, m).

#### 【0425】

#### 製造例223. 2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド

製造例191と同様の手法により、製造例222に記載の3-アミノメチルフェノール (0.60g, 4.9mmol) および2-アミノニコチニックアシッド (0.67g, 4.9mmol) から標記化合物 (0.63g, 2.6mmol, 53%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.34 (2H, d, J=5.9Hz), 6.56-6.61 (2H, m), 6.69-6.71 (2H, m), 7.06-7.10 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.91 (1H, t, J=6.0Hz), 9.30 (1H, s).

#### 【0426】

#### 製造例224. 2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド

2,6-ジクロロニコチニックアシッド (4.0g (純度90%), 0.19mol)、アセトアミド (8.0g, 1.4mol)、炭酸カリウム (7.8g, 0.56mol)、塩化銅 (I) (0.93g, 9.4mmol) およびキシレン (80mL) の混合物にトリス (2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミン (3.0mL, 9.4mmol) を加え、145℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に塩化銅 (I) (0.46g, 4.6mmol) を加え、145℃で終夜攪拌した。反応液を105℃に冷却した後、水 (100mL) を加え、同温で1時間攪拌し、室温まで放冷した。5N塩酸 (150mL) を加え、クエン酸水溶液で中和後、酢酸エチルを加えセライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ

ル)により精製し、酢酸エチル-ヘキサン系より再結晶を行い、標記化合物(1. 4 g, 8. 3 mmol, 4. 5 %)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 7.53 (2H, brs), 8.01 (1H, d, J=8.1Hz).

#### 【0427】

#### 製造例225. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-クロロニコチナミド

製造例191と同様の手法により、製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(0. 90 g, 4. 2 mmol)および製造例224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチナミックアシッド(1. 5 g, 8. 4 mmol)から標記化合物(0. 43 g, 1. 2 mmol, 28 %)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.33 (2H, d, J=5.7Hz), 5.06 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=7.5Hz), 7.49 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=8.1Hz), 8.92-8.95 (1H, m).

#### 【0428】

#### 製造例226. キノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド(100 mg, 0. 577 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1. 90 g, 11. 7 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。その後その反応液に製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(2. 49 g, 11. 7 mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(4. 31 g, 定量的)を白色固体として得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(310 mg, 0. 84 mmol)、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(ローソン試薬)(1. 4 g, 3. 4 mmol)、テトラヒドロフラン(10 mL)の混合物を、1時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にジクロロメタンを加えNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、標記化合物(5.5 mg, 0. 14 mmol, 17 %)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.93 (2H, d, J=4.6Hz), 5.09 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.01 (1H, d, J=9.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.29 (1H, d, J=1.8Hz), 8.46 (1H, d, J=8.2Hz), 8.94 (1H, dd, J=1.6, 4.2Hz), 10.9 (1H, brs).

#### 【0429】

#### 製造例227. 1-キノリン-6-イル-エタノン

窒素雰囲気下、6-ブロモキノリン(4. 4 g, 21. 3 mmol)、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(10 g, 27. 69 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1. 2 g, 1. 7 mmol)をトルエン(120 mL)に溶解させ、80℃で7時間攪拌した。室温下、反応溶液に5M塩酸(30 mL)およびテトラヒドロフラン(150 mL)を加え15時間攪拌した。反応液を細紛した氷を入れた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)に注ぎ、pH 8-9に調整してセライト濾過した。ろ液を酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。有機層を減圧留去後、赤褐色油状物(16. 8 g)の残渣を得た。これに酢酸エチル(20 mL)を加え溶解後、シリカゲル(80 mL)を加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5ついでヘキサン:酢酸エチル=60:40)にて精製し、黄色固体物(4. 16 g

)を得た。この黄色固体を酢酸エチル(100mL)に溶解後、1M塩酸(70, 50mL)で2回抽出し、水層を炭酸水素ナトリウムでpH8とした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、有機層を減圧留去後、標記化合物(2.98g 17.4mmol, 77%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.73 (3H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.50-8.53 (1H, m), 8.70 (1H, m), 9.02 (1H, m).

#### 【0430】

#### 製造例228. ジチオカルボニックアシッド O-エチルエステル S-キノリン-6-イルエステル

窒素雰囲気下、キノリン-6-イルアミン(2.88g, 20mmol)およびHBF<sub>4</sub>水溶液(4.8% W/W, 11mL)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に、-10℃から-15℃にて、3-メチル-1-ニトロソオキシープタン(10.7mL, 60mmol)を少しづつ加えた後、1時間攪拌した。-10℃から-15℃にて、ジエチルエーテル(200mL)を少しづつ加え、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、キノリン-6-ジアゾニウム テトラフルオロボレート(6.85g)を黄赤色の固体として得た。

次に、カリウム O-エチル ジチオカーボネット(802mg, 5mmol)、水(20mL)およびジエチルエーテル(30mL)の溶液に、氷冷下キノリン-6-ジアゾニウム テトラフルオロボレート(665mg, 2mmol)を少しづつ加えた後、18時間攪拌した。この反応溶液に水(100mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出し、食塩水(150mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧留去し、赤色油状物の残渣(0.462g)を得た。この残渣の0.2gを薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(50mg, 0.2mmol)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.66 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 7.86 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, m), 8.41 (1H, m), 9.01 (1H, m).

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

#### 【0431】

#### 製造例229. 4-ベンジルオキシー-3-メトキシメトキシベンゾニトリル

窒素雰囲気下、3,4-ジヒドロキシベンゾニトリル(1.36g, 10mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(1.5g, 13mmol)のジメチルスルホキシド(15mL)溶液に、室温下ベンジルクロリド(1.5mL, 13mmol)を加え24時間攪拌した。反応溶液にシリカゲル(100mL)を少しづつ加え吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて4-ベンジルオキシー-3-ヒドロキシベンゾニトリル(2.38g)の淡黄色油状物を得、これをさらに、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=90:10ついで85:15)にて精製し、4-ベンジルオキシー-3-ヒドロキシベンゾニトリル(0.588g, 2.61mmol, 24.8%)を淡黄色固体として得た。

窒素雰囲気下、得られた4-ベンジルオキシー-3-ヒドロキシベンゾニトリル(300mg, 1.33mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(300mg, 2.66mmol)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液に、氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル(0.204mL, 2.66mmol)を少しづつ加え、2日間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲル(25mL)を加え、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、標記化合物(306mg, 0.829mmol, 85.3%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.46(3H, s), 5.26(2H, s), 5.27(2H, s), 7.26(1H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.44(4H, m), 7.45(1H, d, J=2.4 Hz), 7.50-7.53(2H, m)

### 【0432】

#### 製造例230. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル

3-ヒドロキシベンゾニトリル (1. 19 g, 10 mmol) および4-プロモ-2-メチル-2-ブテン (1. 66 g, 10 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1. 66 g, 12 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル 50 mL で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5) にて精製し、標記化合物 (1. 71 g, 10 mmol, 99.4%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 7.13(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz).

### 【0433】

#### 製造例231. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン

製造例230に記載の3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル (1. 71 g, 10 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (0. 57 g, 15 mmol) を加え、70℃に加温した後2時間攪拌を続けた。反応液を氷冷後、水 (0. 6 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0. 6 mL)、水 (1. 8 mL) の順で加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン (20 mL) で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (1. 50 g, 8. 52 mmol, 85.2%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.77(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.83(1H, d, J=2.4Hz), 6.87(1H, s), 7.23(1H, t, J=8.4Hz).

### 【0434】

#### 製造例232. (3-シアノベンジル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル

3-シアノベンジルプロミド (9. 8 g, 50 mmol) およびトリエチルホスファイト (9. 97 g, 60 mmol) を140℃で3時間攪拌した。得られた残渣を蒸留し、145℃/1 mmHg の溜分を集め、標記化合物 (10 g, 39. 5 mmol, 79. 1%) を無色油状物として得た。

### 【0435】

#### 製造例233. 3-(2-メチルプロペニル) ベンゾニトリル

水素化ナトリウム (0. 40 g, 10 mmol, 60% in oil) をテトラヒドロフラン (5 mL) に懸濁し、室温で攪拌下、製造例230で得られた (3-シアノベンジル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル (2. 53 g, 10 mmol) を滴下した。60℃で一時間攪拌した後、室温に戻しアセトン (0. 92 g, 20 mmol) を滴下した、さらに室温にて30分攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 97:3) で精製し、標記化合物 (0. 44 g, 2. 80 mmol, 28%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.85(3H, s), 1.93(3H, s), 6.23(1H, s), 7.40-7.50(4H, m).

### 【0436】

#### 製造例234. (3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン)

製造例233に記載の3-(2-メチルプロペニル) ベンゾニトリル (0. 44 g, 2

. 8 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (0. 16 g, 4. 2 mmol) を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水 (0. 16 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0. 16 mL)、水 (0. 48 mL) を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン (10 mL) で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (0. 40 g, 2. 48 mmol, 88. 7%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 6.27(1H, s), 7.11–7.28(4H, m).

#### 【0437】

##### 製造例 235. 3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル

カリウムtert-ブトキシド (1. 12 g, 10 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁し、室温で攪拌下、(3-シアノベンジル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル (2. 53 g, 10 mmol) を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、シクロ펜タノン (0. 84 g, 10 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた後、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 97 : 3) で精製し、標記化合物 (1. 32 g, 7. 21 mol, 72. 3%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65–1.79(4H, m), 2.47–2.58(4H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.33(1H, s), 7.40–7.57(4H, m).

#### 【0438】

##### 製造例 236. 3-シクロペンチリデンメチルーベンジルアミン

製造例 235 に記載の 3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル (1. 32 g, 7. 21 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (0. 41 g, 10. 8 mmol) を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水 (0. 41 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0. 41 mL)、水 (1. 23 mL) を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン (20 mL) で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (1. 30 g, 6. 95 mmol, 96. 4%) を無色油状物として得た。

#### 【0439】

##### 製造例 237. (5-プロモチオフェン-2-イル) メタノール

5-プロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (25 g, 131 mmol) をエタノール-テトラヒドロフラン (1:1) の混合溶媒 (200 mL) に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (1. 86 g, 4.9 mmol) を少量ずつ加え、30分攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え30分攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) にて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10) で精製し、標記化合物 (6. 7 g, 34. 7 mmol, 26. 5%) を無色油状物として得た。

#### 【0440】

##### 製造例 238. 2-プロモ-5-クロロメチルチオフェン

製造例 237 に記載の (5-プロモチオフェン-2-イル) メタノール (6. 7 g, 34. 7 mmol) をジエチルエーテル (40 mL) に溶解し、これに濃塩酸 10 mL を加え、室温にて8時間激しく攪拌した。反応液に冰水 (200 mL) を加え、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、標記化合物 (7. 3 g, 34. 5 mmol, 99. 4%) を無色油状物として得た。

#### 【0441】

製造例239. (5-ブロモチオフェン-2-イルメチル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル

製造例238に記載の2-ブロモ-5-クロロメチルチオフェン(7.3g, 34.5mmol)およびトリエチルホスファイト(6.35g, 38.2mmol)を140℃で3時間攪拌した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50:50)で精製し、標記化合物(8.82g, 31.2mmol, 90.3%)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27–1.36(6H, m), 3.25(2H, d, J=24Hz), 4.05–4.16(4H, m), 6.72(1H, d, J=3.6Hz), 6.92(1H, d, J=3.6Hz).

【0442】

製造例240. 2-ブロモ-5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン

製造例239に記載の(5-ブロモチオフェン-2-イルメチル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(3.13g, 10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、この溶液に室温で攪拌下、水素化ナトリウム(0.40g, 10mmol, 60% in oil)を加えた。60℃にて30分攪拌した後、アセトン(1g, 17.2mmol)を加え、さらに30分攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、ヘキサン(50mL)で抽出し、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、標記化合物(60mg, 0.27mmol, 2.7%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90(3H, s), 1.93(3H, s), 6.27(1H, s), 6.62(1H, d, J=3.6Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz).

【0443】

製造例241. 5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例240に記載の2-ブロモ-5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン(60mg, 0.27mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、160℃にてシアノ化銅(62mg, 0.69mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液を冷却後、濃アンモニア水(5mL)を加え、ジエチルエーテル(10mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95:5)で精製し、標記化合物(15mg, 0.092mmol, 34%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.97(3H, s), 2.00(3H, s), 6.39(1H, s), 6.85(1H, d, J=4.0Hz), 7.50(1H, d, J=4.0Hz).

【0444】

製造例242. C-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例241に記載の5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-カルボニトリル(15mg, 0.092mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(10mg, 0.26mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0.01mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.01mL)、水(0.03mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(5mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(14mg, 0.083mmol, 91.1%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.09(2H, s), 6.33(1H, s), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 6.95(1H, d, J=3.6Hz).

【0445】

製造例243. 3-イソブチルベンジルアミン

製造例234に記載の3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン(100mg, 0.621mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、これに10%パラジウム-炭素(50%含水, 20mg)を加え、室温で水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒を濾過し

た後、溶媒を溜去し、標記化合物（5.8 mg, 56.6%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.87(1H, dq, J=7.6, 6.8Hz), 2.48(2H, d, J=7.6Hz), 3.84(2H, s), 7.02-7.28(4H, m).

#### 【0446】

##### 製造例244. 2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン

カリウムtert-ブトキシド（1.81 g, 16.2 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）に懸濁し、室温で窒素気流下において攪拌しながらチオフェン-2-イルメチルトリフェニルホスホニウムクロリド（6.38 g, 16.2 mmol）を加え、室温にて30分攪拌した。その後反応溶液にシクロプロパンカルボキシアルデヒド（1.13 g, 16.2 mmol）を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水（100 mL）を加え、ヘキサン（50 mL）で抽出した。有機層をシリカゲル（10 g）に通して濾過し、ろ液を減圧下溜去し、標記化合物（1.27 g, 8.47 mmol, 52.3%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.44-0.52(2H, m), 0.76-0.84(2H, m), 1.45(1H, m), 5.60(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.83(1H, d, J=3.2Hz), 6.92(1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.00(1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.05(1H, J=5.2Hz).

#### 【0447】

##### 製造例245. 5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-カルボキシアルデヒド

製造例244に記載の2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン（1.27 g, 8.47 mmol）を無水ジエチルエーテル（20 mL）に溶解し、氷冷で攪拌下、n-ブチルリチウム（2.47 Mヘキサン溶液, 4.1 mL, 10.2 mmol）を滴下し、30分攪拌した。反応液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド（2 g, 27.4 mmol）を加え、そのまま30分攪拌した。反応液に酢酸（1 mL）、水（10 mL）を順次加え、室温に戻した。反応液を酢酸エチル（50 mL）で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=95:5）にて精製し、標記化合物（960 mg, 5.39 mmol, 63.7%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.57-0.63(2H, m), 0.88-0.94(2H, m), 1.53-1.60(1H, m), 5.84(1H, dd, J=9.2, 15.6Hz), 6.59(1H, d, J=15.6Hz), 6.91(1H, d, J=3.6Hz), 7.59(1H, d, J=3.6Hz), 9.80(1H, s).

#### 【0448】

##### 製造例246. (5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール

製造例245に記載の5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-アルデヒド（960 mg, 5.39 mmol）をテトラヒドロフラン-エタノール（2:1）の混合溶媒（30 mL）に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム（100 mg, 2.64 mmol）を加え、30分攪拌した。反応液に酢酸（0.5 mL）、水（10 mL）を順次加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物（930 mg, 5.19 mmol, 96.2%）を無色油状物として得た。

#### 【0449】

##### 製造例247. 2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)イソインドール-1,3-ジオン

製造例246に記載の（5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル）メタノール（930 mg, 5.19 mmol）、トリフェニルホスフィン（2040 mg, 7.78 mmol）およびフタルイミド（1140 mg, 7.78 mmol）をテトラヒドロフラン（50 mL）に溶解し、室温で攪拌下、アゾジカルボキシリックアシッドジメチルエステル（1140 mg, 7.78 mmol）を加え、1時間攪拌した。反応液に水（50 mL）を加え酢酸エチル（50 mL）で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で溜去した。残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1）にて精製し、標記化合物（330mg, 1.07mmol, 20.6%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.44–0.48(2H, m), 0.76–0.80(2H, m), 1.42–1.50(1H, m), 4.92(2H, s), 5.52(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.47(1H, d, J=15.6Hz), 6.62(1H, d, J=3.6Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz), 7.67–7.73(2H, m), 7.82–7.86(2H, m).

#### 【0450】

#### 製造例248. C-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例247に記載の2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチル)イソインドール-1、3-ジオン（330mg, 1.02mmol）をエタノール（50mL）に溶解し、これにヒドラジン一水和物（500mg, 10mmol）を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に2N水酸化ナトリウム溶液（10mL）および水（100mL）を加えヘキサン（50mL）で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、標記化合物（180mg, 1.01mmol, 98.6%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.44–0.48(2H, m), 0.76–0.80(2H, m), 1.42–1.50(1H, m), 3.96(2H, s), 5.52(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 6.65(1H, d, J=3.6Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz).

#### 【0451】

#### 製造例249. C-(5-(2,2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

標記化合物を製造例244ないし248と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.42–0.46(2H, m), 0.61–0.66(2H, m), 0.83–0.88(4H, m), 1.16–1.23(1H, m), 1.96–2.03(1H, m), 3.96(2H, s), 6.30(1H, s), 6.85(1H, d, J=3.2Hz), 6.90(1H, d, J=3.2Hz).

#### 【0452】

#### 製造例250. 4-クロロロキナゾリン

4-ヒドロキシキナゾリン（7.94g, 52.3mmol）にオキシ塩化リソ（64mL, 687mmol）および五塩化リソ（14.89g, 71.50mmol）を加え、加熱還流下、20分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を氷に注ぎ、濃アンモニア水を加えpHを10に調整した後、分液した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせたクロロホルム層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物（8.03g, 48.8mmol, 93%）を得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.64(1H, dd, J=7.2, 8.0Hz), 7.81(1H, d, J=8.0Hz), 7.93(1H, ddd, J=0.8, 7.2, 8.0Hz), 8.16(1H, dd, J=0.8, 8.0Hz), 8.86(1H, brs).

#### 【0453】

#### 製造例251. メタンスルホニックアシッド 2-フルオロベンジルエステル

氷冷下、2-フルオロベンジルアルコール（4.40g, 34.9mmol）のジクロロメタン（40mL）溶液にメタンスルホニルクロリド（3.24mL, 41.9mmol）およびトリエチルアミン（5.84mL, 41.9mmol）を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、標記化合物（4.62g, 65%）を茶色油状物として得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

#### 【0454】

#### 製造例252. 4-(2-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

製造例12と同様の手法により、p-シアノフェノール（2.70g, 22.7mm

o 1) および製造例251に記載のメタンスルホニックアシッド 2-フルオロベンジルエステル (4.63 g, 22.7 mmol) から標記化合物 (710 mg, 14%) を黄色油状物として得た。

#### 【0455】

##### 製造例253. 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

製造例12と同様の手法により、p-シアノフェノール (3.00 g, 25.2 mmol) および4-フルオロベンジルプロミド (4.76 g, 25.2 mmol) から4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル (5.89 g, 定量的)を得た。

次に、得られた4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル (1.5 g, 6.6 mmol) から製造例12と同様の手法により、標記化合物 (1.02 g, 6.7%) を黄色固体として得た。

#### 【0456】

##### 製造例254. 5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例31と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル (771 mg, 5 mmol) および4-クロロフェノール (643 mg, 5 mmol) から、標記化合物 (770 mg, 3.27 mmol, 65%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.72 (1H, d, J=4.4Hz), 7.30-7.32 (2H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=4.4Hz)

#### 【0457】

##### 製造例255. C-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例32と同様の手法により、製造例254に記載の5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル (350 mg, 1.49 mmol) から、標記化合物 (307 mg, 1.28 mmol, 86%) を橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.19 (2H, brs), 3.81-3.82 (2H, m), 6.53-6.54 (1H, m), 6.69-6.70 (1H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.42-7.45 (2H, m).

#### 【0458】

##### 製造例256. 5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例31と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル (771 mg, 5 mmol) および2-クロロフェノール (643 mg, 5 mmol) から、標記化合物 (516 mg, 2.19 mmol, 44%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.63 (1H, d, J=4.0Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.61-7.65 (2H, m).

#### 【0459】

##### 製造例257. C-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例32と同様の手法により、製造例256に記載の5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル (356 mg, 1.51 mmol) から、標記化合物 (305 mg, 1.27 mmol, 72%) を橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.10 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 6.48-6.50 (1H, m), 6.66-6.72 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m).

#### 【0460】

##### 製造例258. 5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例31と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル (771 mg, 5 mmol) および2-フルオロフェノール (673 mg, 6 mmol) から、標記化合物 (684 mg, 3.12 mmol, 77%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.76 (1H, d, J=4.4Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.43-7.53 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=4.4Hz).

#### 【0461】

##### 製造例259. C-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチル

アミン

製造例32と同様の手法により、製造例258に記載の5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(350mg, 1.60mmol)から、標記化合物(298mg, 1.33mmol, 84%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.79 (2H, s), 6.45-6.47 (1H, m), 6.64-6.70 (1H, m), 7.15-7.27 (3H, m), 7.34-7.41 (1H, m).

## 【0462】

製造例260. 3-ブロモキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(0.50g, 2.7mmol)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン(0.76g, 2.7mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)により精製し、標記化合物(69mg, 0.26mmol, 10%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 8.52 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, d, J=2.4Hz).

## 【0463】

製造例261. 3-ブロモキノリン-6-カルボキシリックアシッド リチウム塩

製造例260に記載の3-ブロモキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(26mg, 0.098mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、メタノール(0.2mL)、水酸化リチウム1水和物(4.1mg, 0.098mmol)および水(0.2mL)を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(27mg)を得た。

## 【0464】

製造例262. キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル N-オキシド

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(4.7g, 25mmol)、クロロホルム(80mL)の混合物に、氷冷下3-クロロローパーオキシベンゾイックアシッド(純度65%, 8.6g, 33mmol)を加え、室温で75分攪拌した。反応液に水および1N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(3.8g, 19mmol, 75%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J=6.0, 8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.34 (1H, dd, J=1.8, 9.2Hz), 8.60 (1H, dd, J=0.9, 6.0Hz), 8.63 (1H, d, J=1.8Hz), 8.81 (1H, d, J=9.2Hz).

## 【0465】

製造例263. 2-クロロキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル N-オキシド(1.5g, 7.6mmol)にオキシ塩化リン(10mL)を加え、2時間加熱還流した。反応液を氷に注ぎ、徐々に室温に昇温した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(0.47g, 2.1mmol, 28%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 7.47 (1H, dd, J=0.6, 8.6Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, d, J=8.6Hz), 8.32-8.35 (1H, m), 8.59 (1H, s).

## 【0466】

製造例264. 2-クロロキノリン-6-カルボキシリックアシッド リチウム塩

製造例263に記載の2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル (4.0 mg, 0.18 mmol) から製造例261と同様の手法により、標記化合物 (5.4 mg) を粗化合物として得た。

## 【0467】

製造例265. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-ニコチニックアシッド  
エチレングリコール (0.50 mL) に水素化ナトリウム (7.0 mg, 1.7 mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅 (I) および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド (3.0 mg, 0.17 mmol) を加え、110°Cで3時間攪拌後、さらに80°Cで終夜攪拌した。放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよびアンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (1.4 mg)を得た。

## 【0468】

製造例266. 2-アミノ-6-エトキシ-ニコチニックアシッド

エタノール (0.50 mL) および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド (3.0 mg, 0.17 mmol) から製造例265と同様の手法により、標記化合物 (3.5 mg)を得た。

## 【0469】

製造例267. 2-アミノ-6-イソプロポキシ-ニコチニックアシッド

イソプロパノール (0.50 mL) および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド (3.0 mg, 0.17 mmol) から製造例265と同様の手法により、標記化合物 (6.0 mg)を得た。

## 【0470】

製造例268. 6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

6-ヒドロキシ-ニコチニックアシッド (5.00 g, 35.9 mmol) の水 (6.0 mL) 懸濁液に1N塩酸 (2.0 mL) を加え、110°Cで3時間攪拌した。反応溶液を0°Cまで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (3.90 g, 23.3 mmol, 65%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 6.36 (1H, d, J=9.7Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.6, 9.7Hz), 8.03 (1H, d, J=2.6Hz).

## 【0471】

製造例269. 5-ヨード-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例207と同様の手法により、製造例268に記載の6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル (2.00 g, 12.0 mmol) から標記化合物 (2.82 g, 9.62 mmol, 80%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 8.09 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.4Hz).

## 【0472】

製造例270. 6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例269に記載の5-ヨード-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル (1.00 g, 3.41 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (626 μl, 4.43 mmol)、酢酸パラジウム(I I) (7.6 mg, 34 μmol)、トリフェニルホスфин (17.9 mg, 68 μmol)、ヨウ化銅 (I) (13 mg, 68 μmol) およびブチルアミン (674 μl, 6.82 m

m o l) をテトラヒドロフラン (6 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下、40℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (5.51 mg, 2.09 mmol, 61%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.22 (9H, s), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 7.91 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=2.4Hz).

#### 【0473】

#### 製造例271. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例270に記載の6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル (5.45 mg, 2.07 mmol) およびヨウ化銅 (I) (5.9 mg, 31 μmol) をエタノール (7 mL) およびトリエチルアミン (3 mL) に懸濁させ、75℃で20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応溶液に炭酸カリウム (5.72 mg, 4.14 mmol) を加え、さらに75℃で5時間攪拌した。反応液を0℃まで冷却した後、水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (3.03 mg) を褐色固体として得た。さらに、母液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (3.3 mg, 0.17 mmol) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.36 (3H, t, J=7.1Hz), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4Hz), 8.25 (1H, d, J=2.2Hz), 8.69 (1H, d, J=1.8Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz).

#### 【0474】

#### 製造例272. 2-アミノ-6-クロロニコチン酸 メチル エステル

メタノール (5.0 mL) に氷冷下で濃硫酸 (2.5 mL) と製造例105に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸 (4.3 g, 25 mmol) を加え、70℃で5時間攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウム (9.0 g) 水溶液を加えて中和した。生成した固体をろ過し標記化合物 (3.2 g, 17 mmol, 68%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.88 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=8.2Hz), 8.05 (1H, d, J=8.1Hz).

#### 【0475】

#### 製造例273. トリプチルメトキシメチルースズ

ジイソプロピルアミン (9.4 mL, 67 mmol)、テトラヒドロフラン (15.0 mL) の混合物に-78℃でn-ブチルリチウム (2.4 M n-ヘキサン溶液、2.5 mL, 6.1 mmol) を滴下し、同温で30分間攪拌した。同温で水素化トリプチルスズ (1.6 mL, 6.1 mmol) を滴下後、氷冷下30分間攪拌した。反応液を-78℃とし、クロロメチル メチル エーテル (4.6 mL, 6.1 mmol) を滴下後、徐々に室温まで昇温した。反応液に水 (10.0 mL) を加え、ジエチルエーテル (3.00 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=30/1) にて精製し、標記化合物 (1.8 g, 0.52 mmol, 86%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.88-0.93 (15H, m), 1.26-1.35 (6H, m), 1.47-1.55 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.71 (2H, t, J=6.8Hz).

#### 【0476】

#### 製造例274. 2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸 メチル エステル

製造例272に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸 メチル エステル (1.4 g, 7.6 mmol)、製造例273に記載のトリプチルメトキシメチルースズ (3.1 g, 9.1 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (4.40 mg, 0.38 mmol)、N-メチルピロリジノン (2.0 mL) の混合物を130℃

で3.5時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷下フッ化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル=2/1）にて精製し、標記化合物（0.93g, 4.7mmol, 63%）を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.47(3H, s), 3.88(3H, s), 4.41(2H, s), 6.74(1H, d, J=7.9Hz), 8.14(1H, d, J=7.9Hz).

#### 【0477】

##### 製造例275. 2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸

製造例274に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸 メチル エステル（2.9g, 15mmol）、テトラヒドロフラン（30mL）、メタノール（7.5mL）、水（7.5mL）の混合物に、水酸化リチウム1水和物（1.2g, 29mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸（1.7mL, 29mmol）を加え、減圧下溶媒溜去した。シリカゲルを用いてろ過（メタノール/酢酸エチル=1/3）し、減圧下溶媒溜去後、残渣を水で洗浄し、標記化合物（2.1g, 12mmol, 80%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.32(3H, s), 4.29(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.9Hz), 7.16(2H, br s), 8.02(1H, d, J=7.9Hz).

#### 【0478】

##### 製造例276. C-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム（1.79g, 47.1mmol）のテトラヒドロフラン溶液に氷冷下塩化アルミニウム（7.54g, 56.5mmol）を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に製造例256に記載の5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル（2.22g, 9.42mmol）を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル=1/2）にて精製し、標記化合物（2.26g, 9.42mmol, 100%）を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.81(2H, s), 6.56(1H, d, J=3.6Hz), 6.69(1H, d, J=1.2, 3.6Hz), 7.05(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.11(1H, t, J=2.0Hz), 7.19(1H, dt, J=1.2, 8.0Hz), 7.40(1H, t, J=8.0Hz).

#### 【0479】

##### 製造例277. 5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-フルオロフェノール（2.39g, 21.3mmol）のジメチルスルホキシド溶液（20mL）に水素化ナトリウム（785mg, 19.6-23.6mmol, 60-72% in oil）を加え、室温で20分間攪拌した。次に、5-ニトロ-2-カルバルデヒド（3g, 21.3mmol）のジメチルスルホキシド溶液（10mL）を滴下した後2時間室温で攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、標記化合物（4.3g, 20.8mmol, 98%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.23 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.07-7.24 (5H, m), 9.40 (1H, s).

#### 【0480】

##### 製造例278. C-(5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例277に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド（4.3g, 20.9mmol）、ラネーニッケル（1.5g）および7Nアンモニア-メタノール溶液（40mL）の懸濁液を水素雰囲気下（1気圧）、室温で15時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、グラスフィルターに敷いたNHシリカゲルを用いて濾過した後、そのろ液を濃縮し

て標記化合物（3.5 g, 16.9 mmol, 81%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.55 (2H, s), 5.64 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.13-6.16 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m).

#### 【0481】

##### 製造例279. 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル

4-シアノフェノール（5 g, 42 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（40 mL）に炭酸カリウム（17.4 g, 126 mmol）および2-ピコリルプロミド臭酸塩（10.6 g, 42 mmol）を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、グラスフィルターに敷いたNHシリカゲルを用いて濾過し、ろ液を濃縮して標記化合物（4.7 g, 22.4 mmol, 53%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.25 (2H, s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.57-7.61 (2H, m), 7.74 (1H, dt, J=1.6 Hz, 8.0Hz), 8.61-8.63 (1H, m).

#### 【0482】

##### 製造例280. 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

製造例279に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル（1.2 g, 5.70 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（30 mL）に水素化アルミニウムリチウム（0.22 g, 5.80 mmol）を加え、室温で2時間30分攪拌した。反応液に氷水を加え、30分間攪拌した。この混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を分配し、その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物（1.1 g, 5.13 mmol, 90%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.81 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.94-6.98 (2H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.74 (1H, dt, J=1.6 Hz, 7.8 Hz), 8.59-8.62 (1H, m).

#### 【0483】

##### 製造例281. 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン

2-プロモピリジン（2.35 g, 15.0 mmol）と4-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリル（3.00 g, 22.5 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液に水素化ナトリウム（0.90 g, 22.5 mmol; 60% in oil）を加え、70℃で30分間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、白色固体（581 mg, 18%）を得た。

得られた白色固体（100 mg, 0.476 mmol）のテトラヒドロフラン（3 mL）溶液に水素化アルミニウムリチウム（45 mg, 1.19 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標記化合物（71 mg, 70%）を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70(2H, s), 5.31(2H, s), 6.84-6.87(1H, m), 6.97-7.00(1H, m), 7.32(2H, d, J=8.0Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.69-7.74(1H, m), 8.16-8.18(1H, m).

#### 【0484】

##### 製造例282. 5-プロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2,3-ジヒドロベンゾフラン（15.0 g, 125 mmol）のテトラヒドロフラン（300 mL）溶液に0℃でN-プロモスクシンイミド（24.5 g, 138 mmol）を加えた。反応溶液を室温で50分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）にて精製し、標記化合物（24.0 g, 97%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.19(2H, t, J=8.6Hz), 4.54(2H, t, J=8.6Hz), 6.72(1H, d, J=8.2Hz), 7.22(1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.40(1H, s).

#### 【0485】

##### 製造例283. 2、3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒド

製造例282に記載の5-プロモ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (15.0 g, 75.4 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に-78℃でn-ブチルリチウム (31.2 mL, 82.9 mmol) を加えた。反応溶液を-78℃で85分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド (6.42 mL, 82.9 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、標記化合物 (10.1 g, 90%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.26(2H, t, J=8.6Hz), 4.67(2H, t, J=8.6Hz), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.2Hz), 7.77(1H, s), 9.82(1H, s).

#### 【0486】

##### 製造例284. ベンゾフラン-5-カルバルデヒド

製造例283に記載の2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒド (6.0 g, 40.5 mmol) のトルエン (120 mL) 溶液に2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (18.3 g, 81 mmol) を加え、4時間30分加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、標記化合物 (1.24 g, 21%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.91(1H, dd, J=0.92, 2.2Hz), 7.63(1H, d, J=8.6Hz), 7.74(1H, d, J=2.4Hz), 7.89(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 8.16(1H, s), 10.08(1H, s).

#### 【0487】

##### 製造例285. ベンゾフラン-5-イル-(5-プロモチオフェン-2-イル)-メタノール

2, 5-ジプロモチオフェン (2.05 g, 8.48 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液にn-ブチルリチウム (3.48 mL, 8.48 mmol) を-78℃で加え、40分間攪拌した。続いて、この反応溶液に製造例284に記載のベンゾフラン-5-カルバルデヒド (1.24 g, 8.48 mmol) を-78℃で加え、室温で75分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、標記化合物 (2.11 g, 81%) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.98(1H, s), 6.40(1H, d, J=2.9Hz), 6.68(1H, d, J=0.92, 3.8Hz), 6.96(1H, dd, J=0.92, 2.2Hz), 7.01(1H, d, J=3.8Hz), 7.34(1H, d, J=1.5, 8.4Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, s), 7.99(1H, d, J=2.2Hz).

#### 【0488】

##### 製造例286. 5-(ベンゾフラン-5-イルヒドロキシメチル)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例285に記載のベンゾフラン-5-イル-(5-プロモチオフェン-2-イル)-メタノール (755 mg, 2.44 mmol) の1-メチル-2-ビロリジノン (15 mL) 溶液にジンクシアニド (344 mg, 2.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (282 mg, 0.244 mmol) を加え、120℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、セライトろ過をした。母液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル=3/1）にて精製し、標記化合物（364mg、58%）を淡黄色油状物として得た。..

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.13(1H, s), 6.73(1H, s), 6.97(1H, d, J=2.2Hz), 6.99(1H, d, J=3.8Hz), 7.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 7.58(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, s), 7.78(1H, d, J=3.8Hz), 8.01(1H, d, J=2.2Hz).

#### 【0489】

#### 製造例287. C-(5-ベンゾフラン-5-イルメチル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム（488mg、12.9mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液に氷冷下塩化アルミニウム（1.72g、12.9mmol）を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に製造例286に記載の5-(ベンゾフラン-5-イルヒドロキシメチル)-チオフェン-2-カルボニトリル（364mg、1.43mmol）を氷冷下加え、3時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル=1/1）にて精製し、標記化合物（285mg、82%）を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.77(2H, s), 4.15(2H, s), 6.70(2H, s), 6.91(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J=1.7, 8.4Hz), 7.50-7.52(2H, m), 7.96(1H, d, J=2.2Hz).

#### 【0490】

#### 製造例288. C-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-メチルアミン

2,5-ジプロモピリジン（5.0g, 21.1mmol）とベンジルアルコール（3.28mL, 31.7mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（50mL）溶液に水素化ナトリウム（1.27g, 31.7mmol; 60% in oil）を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、無色油状物（4.60g, 83%）を得た。

窒素雰囲気下、得られた無色油状物（2.0g, 7.60mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（20mL）溶液にシアン化亜鉛（1.78g, 15.2mmol）とテトラキス（トリフェニルホスфин）パラジウム（0）（878mg, 0.760mmol）を加え、140℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、淡黄色固体（1.15g, 72%）を得た。

淡黄色固体（100mg, 0.476mmol）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液に水素化アルミニウムリチウム（45mg, 0.120mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標記化合物（75mg, 74%）を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.37-4.38(2H, br d), 5.36(2H, s), 6.83-6.87(1H, m), 7.30-7.46(4H, m), 7.74-7.76(1H, m), 8.17(1H, s), 8.80-8.83(1H, m).

#### 【0491】

#### 実施例1. (4-ブチル-3-メチルフェニル)-キノリン-6-イルメタノン

製造例3に記載の(4-ブチル-3-メチルフェニル)-キノリン-6-イルメタノール（152mg, 0.50mmol）のクロロホルム（1.0mL）溶液に、活性二酸化マンガン（510mg, 5.0mmol）を加え、室温で5時間攪拌した。セライトろ過して二酸化マンガンを除去し、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（56mg, 37%）を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.98(3H, t, J=7.2Hz), 1.40–1.49(2H, m), 1.58–1.66(2H, m), 2.39(3H, s), 2.70(2H, t, J=8.0Hz), 7.26–7.28(1H, m), 7.48–7.51(1H, m), 7.60–7.62(1H, m), 7.67(1H, s), 8.13–8.16(1H, m), 8.20–8.22(1H, m), 8.25–8.27(2H, m), 9.03–9.04(1H, m).

## 【0492】

実施例2. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (3-ベンジルオキシフェニル)-アミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0.577mmol)に塩化チオニル(2mL)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。その後、室温まで放冷し、減圧下過剰の塩化チオニルを留去した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、3-ベンジルオキシアニリン(115mg, 0.577mmol)、トリエチルアミン(0.12mL, 0.866mmol)およびジメチルアミノピリジン(1mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(53mg, 26%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.12 (2H, s), 6.80–6.83(1H, m), 7.16–7.18(1H, m), 7.27–7.35(2H, m), 7.38–7.42(2H, m), 7.45–7.47(2H, m), 7.49–7.52(1H, m), 7.58–7.59(1H, m), 8.03(1H, s), 8.13(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.25–8.28(1H, m), 8.38(1H, d, J=2.0Hz), 9.01–9.03(1H, m).

## 【0493】

実施例3. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0.577mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.90g, 11.7mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。その後その反応液に製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(2.49g, 11.7mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(4.31g, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.65 (2H, d, J=5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.97–7.00(2H, m), 7.31–7.35(3H, m), 7.37–7.45(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.22–8.25(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.98–9.00(1H, m).

## 【0494】

実施例4. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例3と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0.58mmol)および製造例5に記載の3-ベンジルオキシベンジルアミン(126mg, 0.58mmol)から標記化合物(102mg, 48%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.69 (2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.57(1H, brs), 6.92–6.95(1H, m), 6.98–7.02(2H, m), 7.27–7.32(2H, m), 7.34–7.38(2H, m), 7.41–7.43(2H, m), 7.47(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.22–8.25(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.98–9.00(1H, m).

## 【0495】

実施例5. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェノキシベンジルアミド

実施例3と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0.58mmol)および製造例6に記載の4-フェノキシベンジルアミン(115mg, 0.58mmol)から標記化合物(63mg, 31%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.69 (2H, d, J=5.6Hz), 6.59(1H, brs), 7.00–7.03(4H, m), 7.10–7.14(1H, m), 7.32–7.38(4H, m), 7.46–7.49(1H, m), 8.05–8.08(1H, m), 8.15–8.17(1H, m), 8.23–8.25(1H, m), 8.34(1H, s), 8.98–9.00(1H, m).

## 【0496】

実施例6. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例3と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0.58mmol)および製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(115mg, 0.58mmol)から標記化合物(140mg, 69%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.69 (2H, d, J=6.0Hz), 6.63(1H, brs), 6.92–6.95(1H, m), 7.01–7.05(3H, m), 7.09–7.14(2H, m), 7.30–7.36(3H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.21–8.24(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.98–8.99(1H, m).

## 【0497】

実施例7. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例3と同様の手法を用いて、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(42mg, 0.234mmol)および製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(50mg, 0.234mmol)から標記化合物(41mg, 47%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.62(2H, d, J=5.2Hz), 5.08(2H, s), 6.40(1H, brs), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.30–7.35(3H, m), 7.37–7.45(4H, m), 7.85–7.88(1H, m), 8.16(1H, d, J=8.4Hz), 8.49(1H, d, J=1.6Hz), 9.11(1H, s).

## 【0498】

実施例8. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

製造例8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド(20mg, 0.0719mmol)および2-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-ピリジン 塩酸塩(12mg, 0.0719mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)溶液に炭酸カリウム(298mg, 2.16mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 369.2 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 4.60(2H, s), 5.37(2H, s), 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, d, J=8.8Hz), 7.74–7.77(1H, m), 7.82–7.85(1H, m), 7.92–7.94(1H, m), 8.18–8.20(1H, m), 8.29–8.35(2H, m), 8.59–8.60(1H, m), 8.70–8.71(1H, m), 8.79–8.81(1H, m), 9.08–9.09(1H, m).

## 【0499】

実施例9. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (ビフェニル-3-イルメチル)-アミド

実施例3と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0.289mmol)および製造例9に記載のC-ビフェニル-3-イルメチルアミン(48mg, 0.263mmol)から標記化合物(20mg, 21%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.79(2H, d, J=5.6Hz), 6.62(1H, brs), 7.34–7.49(6H, m), 7.55–7.62(4H, m), 8.08(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.23–8.25(1H, m), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.98–9.00(1H, m).

## 【0500】

実施例10. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例3と同様の手法を用いて、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(100mg, 0.617mmol)および製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(132mg, 0.617mmol)から標記化合物(121mg, 55%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.44(1H, brs), 6.96-6.98(2H, m), 7.27-7.30(3H, m), 7.33-7.44(5H, m), 7.59-7.61(1H, m), 7.65-7.66(1H, m), 7.69-7.70(1H, m), 8.83-8.84(1H, m).

【0501】

実施例11. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(33mg, 0.167mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(30mg, 0.167mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(89mg, 0.20mmol)およびトリエチルアミン(28μl, 0.20mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(37mg, 62%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.68(2H, d, J=6.0Hz), 6.50(1H, brs), 6.94(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.02-7.04(3H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.31-7.37(3H, m), 7.88(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, d, J=1.6Hz), 9.13(1H, s)

【0502】

実施例12. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例11と同様の手法を用いて、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(30mg, 0.185mmol)および製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(37mg, 0.185mmol)から標記化合物(22mg, 35%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.64(2H, d, J=5.6Hz), 6.60(1H, brs), 6.92-6.94(1H, m), 7.00-7.02(3H, m), 7.08-7.14(2H, m), 7.30-7.41(4H, m), 7.59-7.61(1H, m), 7.69(1H, s), 7.69-7.70(1H, m), 8.83(1H, s).

【0503】

実施例13. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-メチルベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例8と同様の手法を用いて、製造例8で得たキノリン-6-カルボキシリックアシッド4-ヒドロキシベンジルアミド(10mg, 0.0359mmol)および3-メチルベンジルクロリド(5mg, 0.0359mmol)から標記化合物(2.5mg, 18%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.38(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.2Hz), 5.04(2H, s), 6.50(1H, brs), 6.97-7.00(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.22-7.35(5H, m), 7.46-7.50(1H, m), 8.06(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.26(1H, m), 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 8.99-9.00(1H, m).

【0504】

実施例14. (4-ベンジルオキシフェニル)-キノリン-6-イルメチルアミン

水素化アルミニウムリチウム(52mg, 1.37mmol)のテトラヒドロフラン(4.10mL)溶液に、製造例10に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド(4-ベンジルオキシフェニル)-アミド(194mg, 19%)のテトラヒドロフラン溶液を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、飽和塩化アンモニウム水

溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（6.2 mg, 33%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.97(1H, brs), 4.49(2H, s), 4.98(2H, s), 6.61–6.64(2H, m), 6.84–6.86(2H, m), 7.30–7.42(6H, m), 7.73(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.80(1H, s), 8.09(1H, d, J=8.8Hz), 8.12(1H, d, J=8.4Hz), 8.89–8.90(1H, m).

#### 【0505】

##### 実施例15. (4-ベンジルオキシベンジル)-キノリン-6-イルアミン

水素化アルミニウムリチウム（5.8 mg, 1.54 mmol）のテトラヒドロフラン（1.0 mL）溶液に、製造例11に記載の4-ベンジルオキシ-N-キノリン-6-イルベンズアミド（2.18 mg, 0.615 mmol）のテトラヒドロフラン（1 mL）溶液を加え、加熱還流下、7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（1.47 mg, 70%）を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.27(1H, m), 4.36(2H, d, J=4.8Hz), 5.07(2H, s), 6.73(1H, d, J=2.4Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.12(1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.24–7.27(1H, m), 7.31–7.45(7H, m), 7.87–7.91(2H, m), 8.61–8.62(1H, m).

#### 【0506】

##### 実施例16. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

製造例12に記載の4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン（1.29 mg, 0.558 mmol）およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド（1.00 mg, 0.558 mmol）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（2.96 mg, 0.670 mmol）およびトリエチルアミン（9.3 μl, 0.670 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（1.48 mg, 68%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.64(2H, d, J=5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.42(1H, brs), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, td, J=2.8, 8.4Hz), 7.15–7.21(2H, m), 7.31–7.38(3H, m), 7.88(1H, dd, J=1.6Hz, 8.4Hz), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, d, J=1.6Hz), 9.12(1H, s).

#### 【0507】

##### 実施例17. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、製造例12に記載の4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン（8.7 mg, 0.376 mmol）およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド（6.1 mg, 0.376 mmol）から標記化合物（6.4 mg, 45%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.44(1H, brs), 6.96(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, dt, J=2.4, 8.4Hz), 7.15(1H, d, J=9.6Hz), 7.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(2H, d, J=8.4Hz), 7.32–7.40(2H, m), 7.61(1H, d, J=9.6Hz), 7.67(1H, s), 7.70(1H, s), 8.84(1H, s).

#### 【0508】

##### 実施例18. イソキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、製造例13に記載のイソキノリン-6-カルボキシリックアシッド（5 mg, 0.0289 mmol）および製造例7に記載の3-フェノキシ

ベンジルアミン（6 mg, 0.0289 mmol）から標記化合物（3.4 mg, 33%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, brs), 6.94–6.96(1H, m), 7.02–7.04(3H, m), 7.11–7.15(2H, m), 7.32–7.37(3H, m), 7.72–7.74(1H, m), 7.96–7.98(1H, m), 8.05–8.07(1H, m), 8.26(1H, s), 8.61–8.62(1H, m), 9.32–9.33(1H, m).

### 【0509】

#### 実施例19. ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、ベンゾー2, 1, 3-チアジアゾール-5-カルボキシリックアシッド メチルエステルの水酸化ナトリウムによる加水分解で得られた2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボキシリックアシッド（30 mg, 0.167 mmol）および製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン（33 mg, 0.167 mmol）から標記化合物（43 mg, 71%）を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.67(2H, d, J=6.0Hz), 6.65(1H, brs), 6.94(1H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 7.01–7.03(3H, m), 7.10–7.14(2H, m), 7.30–7.36(3H, m), 8.01–8.07(2H, m), 8.37(1H, s).

### 【0510】

#### 実施例20. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、製造例14に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド（9 mg, 0.0517 mmol）および製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン（6 mg, 0.0517 mmol）から標記化合物（14 mg, 76%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.73(2H, d, J=6.0Hz), 6.92–6.94(1H, m), 7.01–7.03(2H, m), 7.07–7.17(3H, m), 7.26–7.36(3H, m), 7.70(1H, dd, J=4.4, 8.8Hz), 8.39(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.51(1H, brs), 8.57(2H, s), 9.06(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

### 【0511】

#### 実施例21. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、製造例14に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド（10 mg, 0.0574 mmol）および製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン（12 mg, 0.0574 mmol）から標記化合物（11 mg, 52%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.68(2H, d, J=6.4Hz), 5.08(2H, s), 6.97–6.99(2H, m), 7.32–7.45(6H, m), 7.69(1H, dd, J=4.4, 8.8Hz), 8.36–8.39(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.54–8.60(2H, m), 9.04–9.06(1H, m).

### 【0512】

#### 実施例22. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (4-フェノキシピリジン-2-イルメチル)-アミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（52 mg, 0.30 mmol）および製造例15に記載のC-(4-フェノキシピリジン-2-イル)-メチルアミン（60 mg, 0.30 mmol）から標記化合物（9 mg, 8%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.74(2H, d, J=4.4Hz), 6.79(1H, dd, J=2.4Hz, 5.6Hz), 6.88(1H, d, J=2.4Hz), 7.10–7.12(2H, m), 7.43–7.49(4H, m), 7.81(1H, brs), 8.14–8.19(2H, m), 8.26–8.28(1H, m), 8.40–8.44(2H, m), 8.99–9.0(1H, m).

### 【0513】

#### 実施例23. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-フルオロフェノキ

シ) -ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（5.2mg, 0.30mmol）および製造例16に記載の3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン（6.5mg, 0.30mmol）から標記化合物（2.8mg, 25%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.64(1H, brs), 6.88-6.91(1H, m), 6.99-7.06(5H, m), 7.12-7.14(1H, m), 7.31-7.35(1H, m), 7.47-7.50(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.15-8.17(1H, m), 8.23-8.25(1H, m), 8.33(1H, m), 9.00-9.01(1H, m).

## 【0514】

実施例24. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（5.0mg, 0.29mmol）および製造例17に記載の3-(4-メトキシフェノキシ)ベンジルアミン（6.6mg, 0.30mmol）から標記化合物（2.8mg, 25%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.79(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.6Hz), 6.55(1H, brs), 6.84-6.89(3H, m), 6.95-6.99(3H, m), 7.05-7.07(1H, m), 7.46(2H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.03(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz), 8.21-8.23(1H, m), 8.29(1H, d, J=2.0Hz), 8.98(1H, dd, J=2.0, 4.4Hz).

## 【0515】

実施例25. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（5.0mg, 0.29mmol）および製造例18に記載の3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミン（7.7mg, 0.29mmol）から標記化合物（3.9mg, 32%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.68(1H, brs), 6.93-6.95(1H, m), 7.05-7.06(1H, m), 7.14-7.25(3H, m), 7.31-7.47(4H, m), 8.04(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.2(1H, m), 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

## 【0516】

実施例26. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（5.0mg, 0.29mmol）および製造例19に記載の3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン（6.3mg, 0.29mmol）から標記化合物（7.0mg, 65%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.71(2H, d, J=6.0Hz), 6.63(1H, brs), 6.69-6.73(1H, m), 6.78-6.83(2H, m), 6.96-6.98(1H, m), 7.07(1H, s), 7.18(1H, d, J=7.6Hz), 7.24-7.30(1H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.48(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.06(1H, d, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25(1H, m), 8.33(1H, d, J=1.6Hz), 8.99(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

## 【0517】

実施例27. 2-(3-フェノキシフェニル)-N-キノリン-6-イルーアセタミド

実施例16と同様の手法により、6-アミノキノリン（5.0mg, 3.47mmol）および3-フェノキシフェニルアセティックアシッド（7.9mg, 3.47mmol）から標記化合物（1.16mg, 94%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.77(2H, s), 6.98-7.06(4H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.34-7.44(6H, m), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.09-8.16(1H, m), 8.32(1H, d, J=

2.0Hz), 8.83(1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

【0518】

実施例28. N-ペンゾチアゾール-6-イル-2-(3-フェノキシフェニル)-アセタミド

実施例16と同様の手法により、6-アミノベンゾチアゾール(5.0mg, 3.33mmol)および3-フェノキシフェニルアセティックアシッド(7.6mg, 3.33mmol)から標記化合物(1.18mg, 9.5%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 3.75(2H, s), 6.97-7.22(6H, m), 7.31(1H, brs), 7.34-7.40(4H, m), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, d, J=2.0Hz), 8.91(1H, s).

【0519】

実施例29. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(1.0mg, 0.0577mmol)および製造例20に記載の4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(1.2mg, 0.0577mmol)から標記化合物(0.7mg, 4%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 4.66(2H, d, J=5.6Hz), 5.02(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.99-7.02(2H, m), 7.24-7.27(2H, m), 7.35-7.36(2H, m), 7.47-7.50(2H, m), 8.05-8.08(1H, m), 8.16-8.18(1H, m), 8.24-8.27(1H, m), 8.33(1H, s), 9.00(1H, s).

【0520】

実施例30. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(1.0mg, 0.0577mmol)および製造例21に記載の4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(1.3mg, 0.0577mmol)から標記化合物(1.1mg, 5.3%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.23(2H, s), 6.60(1H, brs), 6.97-7.03(3H, m), 7.11-7.12(1H, m), 7.32-7.34(3H, m), 7.45-7.48(1H, m), 8.05-8.07(1H, m), 8.13-8.16(1H, m), 8.21-8.23(1H, m), 8.32(1H, s), 8.97-8.99(1H, m).

【0521】

実施例31. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(5.0mg, 0.289mmol)および製造例22に記載の4-(チオフェン-3-イルメチル)-ベンジルアミン(6.3mg, 0.289mmol)から標記化合物(7.8mg, 7.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.51(1H, brs), 6.96-6.99(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.32-7.36(4H, m), 7.46-7.49(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.24(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.99(1H, dd, J=2.0, 4.4Hz).

【0522】

実施例32. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(1-フェニルエトキシ)-ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(1.23mg, 0.712mmol)および製造例23に記載の4-(1-フェニルエトキシ)-ベンジルアミン(1.72mg, 0.712mmol)から標記化合物(2.19mg, 8.0%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 1.64(3H, d, J=6.4Hz), 4.58(2H, d, J=5.2Hz), 5

.31(1H, q, J=6.4Hz), 6.47(1H, brs), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.27(2H, m), 7.32-7.39(3H, m), 7.46(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.03(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, d, J=8.0Hz), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 8.97-8.98(1H, m).

### 【0523】

実施例33. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (6-フェノキシーピリジン-2-イルメチル) -ベンジルアミド

実施例16と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド (5.6mg, 0.325mmol) および製造例24に記載のC-(6-フェノキシーピリジン-2-イル)-メチルアミン (6.5mg, 0.325mmol) から標記化合物 (3.2mg, 2.8%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.73(2H, d, J=4.4Hz), 6.89-6.91(1H, m), 7.04-7.06(1H, m), 7.21-7.23(2H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.44-7.52(3H, m), 7.64(1H, brs), 7.65-7.68(1H, m), 7.73-7.77(1H, m), 8.11(1H, d, J=8.4Hz), 8.26(1H, d, J=8.0Hz), 8.32(1H, d, J=1.6Hz), 9.01-9.03(1H, m).

### 【0524】

実施例34. キノリン-6-カルボキシリックアシッド ((5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル) -アミド

製造例25に記載のC-(5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (2.00mg, 0.703mmol) および6-キノリンカルボキシリックアシッド (1.23mg, 0.703mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (3.73mg, 0.844mmol) およびトリエチルアミン (0.2mL, 1.41mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル) -アミドおよび脱プロモ体の混合物 (1.70mg, 55%) を無色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル) -アミドおよび脱プロモ体の混合物 (1.30mg, 0.303mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0mL) 溶液に、ジンクシアニド (7.1mg, 0.605mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (7.0mg, 0.061mmol) を加え、100℃で1時間攪拌し、140℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物 (2.5mg, 21%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.80(2H, d, J=5.2Hz), 6.49(1H, d, J=4.0Hz), 6.68(1H, brs), 6.85(1H, d, J=3.6Hz), 7.30-7.45(4H, m), 7.48(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.07(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.24-8.27(1H, m), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.99-9.01(1H, m).

### 【0525】

実施例35. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド ((5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル) -アミド

製造例25に記載のC-(5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (1.41mg, 0.496mmol) およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (8.9mg, 0.496mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (2.63mg, 0.595mmol) およびトリエチルアミン

(0.14mL, 0.992mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物(120mg, 53%)を黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物(120mg, 0.269mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)の溶液に、ジンク シアニド(63mg, 0.538mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(62mg, 0.054mmol)を加え、140℃で14時間攪拌し、140℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(6.2mg, 6%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.78(2H, d, J=6.0Hz), 6.48(1H, d, J=4.0Hz), 6.57(1H, brs), 6.83(1H, d, J=4.0Hz), 7.30(1H, s), 7.32-7.35(1H, m), 7.39-7.43(2H, m), 7.90(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.19(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, d, J=1.6Hz), 9.13(1H, s).

### 【0526】

実施例36. 2-アミノ-N-(5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例25に記載のC-(5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(366mg, 1.29mmol)および2-アミノピリジン-3-カルボキシリックアシッド(178mg, 1.29mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(685mg, 1.55mmol)およびトリエチルアミン(0.36mL, 2.58mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、2-アミノ-N-(5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミドおよび脱プロモ体の混合物(344mg, 66%)を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミノ-N-(5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミドおよび脱プロモ体の混合物(100mg, 0.247mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)溶液に、ジンク シアニド(58mg, 0.495mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(285mg, 0.247mmol)を加え、140℃で3時間半攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(9mg, 10%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 6.36(2H, brs), 6.41(1H, brs), 6.47-6.48(1H, m), 6.59-6.62(1H, m), 6.79-6.80(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.37-7.44(2H, m), 7.61-7.63(1H, m), 8.17-8.19(1H, m).

### 【0527】

実施例37. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(ヒドロキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例26に記載のC-(5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(180mg, 0.578mmol)および6-キノリンカルボ

キシリックアシッド (100 mg, 0.578 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (307 mg, 0.694 mmol) およびトリエチルアミン (0.16 mL, 1.16 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル系) で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド (73 mg, 27%) を淡黄色固体として得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド (73 mg, 0.156 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) およびチオアニソール (100  $\mu$ l) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール系) で精製し、標記化合物 (47 mg, 80%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.39(1H, d, J=3.6Hz), 6.59-6.62(2H, m), 6.64-6.67(1H, m), 6.74(1H, d, J=3.6Hz), 6.83(1H, brs), 7.17(1H, t, J=8.4Hz), 7.49(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.14(1H, d, J=8.4Hz), 8.24-8.26(1H, m), 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 8.98-8.99(1H, m).

### 【0528】

#### 実施例38. 2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

製造例27に記載のナトリウム 4-((2-アミノピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル-フェノレート (100 mg, 0.377 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に、O-ニトロベンジルクロリド (65 mg, 0.379 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (51 mg, 37%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.55(2H, d, J=5.6Hz), 5.50(2H, s), 6.23(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.57-6.60(1H, m), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.52(1H, m), 7.58-7.60(1H, m), 7.67-7.71(1H, m), 7.87-7.89(1H, m), 8.15-8.18(2H, m).

### 【0529】

#### 実施例39. 2-アミノ-N-(4-(2-アミノ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例38に記載の2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミドのエタノール-テトラヒドロフラン-水 (3:1:1.5) の混合溶媒に溶解し、鉄粉 (4 mg) および塩化アンモニウム (85 mg) を加え、加熱還流下、終夜攪拌した。さらに、鉄粉 (10 mg) および塩化アンモニウム (20 mg) を追加し、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を NHシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (9 mg, 98%) を薄茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.04(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.51(2H, brs), 6.57-6.60(1H, m), 6.72-6.79(2H, m), 6.99(2H, d, J=8.4Hz), 7.16-7.20(2H, m), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.60(1H, m), 8.13-8.14(1H, m).

### 【0530】

#### 実施例40. 2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-クロロ-ニコチナミド

製造例28に記載の(4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン(369mg, 1.74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(300mg, 1.74mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2.09mmol)およびトリエチルアミン(0.49mL, 3.48mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(310mg, 49%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.32-4.34(3H, m), 4.45(2H, d, J=5.6Hz), 6.07(1H, brs), 6.54-6.63(5H, m), 7.03(1H, dd, J=2.4, J=8.4Hz), 7.14(2H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.36(4H, m), 7.48(1H, d, J=8.0Hz).

### 【0531】

#### 実施例41. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-フェニルアミノ-ベンジル)-ニコチナミド

製造例29に記載の(4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン(345mg, 1.74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(300mg, 1.74mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2.09mmol)およびトリエチルアミン(0.49mL, 3.48mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(360mg, 59%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.51(2H, d, J=5.2Hz), 5.74(1H, s), 6.16(1H, brs), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 6.58(2H, s), 6.94-6.97(1H, m), 7.04-7.09(4H, m), 7.21-7.30(4H, m), 7.52(1H, d, J=8.0Hz).

### 【0532】

#### 実施例42. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-フェニルアミノメチル-ベンジル)-ニコチナミド

製造例30に記載の(4-アミノメチル-ベンジル)-フェニルアミン(369mg, 1.74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(300mg, 1.74mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2.09mmol)およびトリエチルアミン(0.49mL, 3.48mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(479mg, 75%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.08(1H, brs), 4.31(2H, s), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 6.21(1H, brs), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 6.58(2H, s), 6.61-6.63(2H, m), 6.70-6.74(1H, m), 7.15-7.19(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.0Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.51(1H, d, J=8.0Hz).

### 【0533】

#### 実施例43. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(87mg, 0.54mmol)および製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0.54mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム

ム ヘキサフルオロホスフェート(240mg, 0.54mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL, 1.08mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90mg, 0.25mmol, 45.4%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=0.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.6Hz)

### 【0534】

#### 実施例44. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例43と同様の手法により、製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(100mg, 0.265mmol, 29.4%)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=5.6Hz), 6.59 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90-7.7.02 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=8.0Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=4.0Hz), 9.37 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0535】

#### 実施例45. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例43と同様の手法により、ベンゾトリアゾール-6-カルボキシリックアシッド(96mg, 0.54mmol)および製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0.54mmol)から標記化合物(100mg, 0.26mmol, 48.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, 5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 6.89-7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=1.6Hz), 9.27 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

### 【0536】

#### 実施例46. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、6-アミノ-ニコチニックアシッド(37mg, 0.27mmol)および製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(60mg, 0.27mmol)から標記化合物(20mg, 0.058mmol, 21.6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.56 (2H, d, 6.0Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.48 (2H, brs), 6.56 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0Hz), 8.77 (1H, t, J=6.0Hz).

### 【0537】

#### 実施例47. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例43と同様の手法により、[1, 5]-ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(42mg, 0.24mmol)および製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(54mg, 0.24mmol)から標

記化合物(6.6 mg, 0.17 mmol, 72.5%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.61 (2H, d, J=6.4Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87-7.00 (3H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, d, J=4.0Hz), 9.58 (1H, t, J=6.4Hz).

### 【0538】

#### 実施例48. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例43と同様の手法により、6-メチルニコチニックアシッド(4.9 mg, 0.36 mmol)および製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(1.00 mg, 0.36 mmol)から標記化合物(5.3 mg, 0.154 mmol, 43.0%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.51 (3H, s), 4.55 (2H, d, J=6.4Hz), 6.58-6.61 (1H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 6.92-7.03 (3H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0539】

#### 実施例49. 2-クロロ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例43と同様の手法により、2-クロロ-6-メチルニコチニックアシッド(2.30 mg, 1.35 mmol)および製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(3.00 mg, 1.35 mmol)から標記化合物(3.30 mg, 0.877 mmol, 65.0%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.47 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.60-6.63 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=4.0Hz), 6.92-7.04 (3H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.2Hz), 9.15 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0540】

#### 実施例50. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-2,6-ジメチルニコチナミド

実施例43と同様の手法により、2,6-ジメチルニコチニックアシッド(5.0 mg, 0.33 mmol)および製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(6.6 mg, 0.297 mmol)とから標記化合物(5.6 mg, 0.157 mmol, 47.6%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 6.59-6.62 (1H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.90-7.03 (3H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 9.00 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0541】

#### 実施例51. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)アミド

フェノール(7 g, 7.4 mmol)のジメチルスルホキシド(4.0 mL)溶液に水素化ナトリウム(3 g, 7.4 mmol, 60% in oil)を加え、室温で10分攪拌し、さらに5-ニトロチオフェン-2-カルバルデヒド(1.0 g, 6.4 mmol)を加え、15分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で2回、水で3回洗浄した後、シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧留去して、5-フェノキシチオフェン-2-カルバルデヒドを含有する黄色油状物(5.00 mg)を得た。この油状物(5.00 mg)を7Nアンモニア/メタノール溶液(3.0 mL)に溶解し、ラネーニッケル(1.5 g)を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。セライトろ過してラネーニッケルを除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製しC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミンを含む褐色油状物(4.0 mg)を得た。

次いで、得られた油状物（4.0 mg, 0.195 mmol）および6-キノリンカルボキシリックアシッド（4.1 mg, 0.234 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（100 mg, 0.234 mmol）およびトリエチルアミン（0.054 mL, 0.39 mmol）を加え、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、その有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3:1ついで1:1ついで酢酸エチル）にて精製した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物（4.0 mg, 0.111 mmol, 56.9%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.15 (3H, m), 7.23-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, J=8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.36 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0542】

#### 実施例52. 6-アミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例33に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン（1.70 mg, 0.83 mmol）および6-アミノニコチニックアシッド（13.0 mg, 0.91 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（1.0 mL）溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（4.0 mg, 0.91 mmol）およびトリエチルアミン（0.3 mL, 2.2 mmol）を加え、60℃で35分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=50:1）にて精製し、標記化合物（13.0 mg, 0.40 mmol, 48.2%）を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, 5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.43-6.54 (3H, m), 6.70-6.77 (1H, m), 7.20-7.16 (3H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 【0543】

#### 実施例53. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例43と同様の手法により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド（8.7 mg, 0.49 mmol）および製造例35に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン（10.0 mg, 0.49 mmol）から標記化合物（9.7 mg, 0.265 mmol, 54.0%）を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=1.6Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

#### 【0544】

#### 実施例54. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例43と同じ手法により、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド（8.0 mg, 0.49 mmol）および製造例35に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン（10.0 mg, 0.49 mmol）から標記化合物（16.0 mg, 0.458 mmol, 93.5%）を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.79 (1H, d, J=4.0Hz), 7.04-7.15 (3H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.56-7.66 (3

H, m), 8.03 (1H, s), 9.08-9.13 (1H, m), 9.19 (1H, t, J=5.6Hz).

【0545】

実施例55. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル) -アミド

実施例43と同じ手法により、[1, 5]-ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (4.2mg, 0.24mmol) および製造例35に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン (4.9mg, 0.24mmol) から標記化合物 (1.5mg, 0.042mmol, 17.3%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03-7.14 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=8.8Hz), 8.58 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, d, J=4.0Hz), 9.56 (1H, t, J=5.6Hz).

【0546】

実施例56. 6-メチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同じ手法により、6-メチルニコチニックアシッド (4.0mg, 0.29mmol) および製造例35に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (4.9mg, 0.24mmol) とから標記化合物 (3.1mg, 0.095mmol, 32.9%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.49 (3H, s), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz), 9.21 (1H, t, J=5.6Hz).

【0547】

実施例57. 2-メチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同じ手法により、2-メチルニコチニックアシッド (4.0mg, 0.29mmol) および製造例35に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (6.0mg, 0.29mmol) から標記化合物 (4.0mg, 0.123mmol, 42.4%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.47 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.50-6.63 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.05 (1H, t, J=5.6Hz).

【0548】

実施例58. 4-アミノ-ピリミジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル) -アミド

実施例43と同じ手法により、4-アミノピリジン-5-カルボキシリックアシッド (6.8mg, 0.49mmol) および製造例35に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (1.00mg, 0.49mmol) とから標記化合物 (7mg, 0.021mmol, 4.4%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.47 (2H, d, J=5.2Hz), 6.47-6.50 (1H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 7.04-7.15 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.77 (2H, brs), 8.40 (1H, d, J=1.6Hz), 8.59 (1H, d, J=1.6Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

【0549】

実施例59. 6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同じ手法により、6-メトキシメチルニコチニックアシッド (6.0mg, 0.36mmol) および製造例35に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (6.4mg, 0.36mmol) から標記化合物 (5.6mg, 0.158mmol, 43.9%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.38 (3H, s), 4.53-4.57 (4H, m), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 8.22 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.95 (1H, d, J=2.0Hz), 9.31 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0550】

実施例60. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例37に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(500mg, 2.24mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(340mg, 2.46mmol)のN,Nジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.1g, 2.46mmol)およびトリエチルアミン(0.6mL, 4.48mmol)を加え、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で3回洗浄した。有機層をNHシリカゲルおよびシリカゲル(1:1)で敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルおよびメタノール(20:1)の混合溶媒で溶出させた。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルとヘキサンを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物(560mg, 1.63mmol, 72.8%)を微黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.44-6.50 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, J=5.2Hz).

### 【0551】

実施例61. キノリン-6カルボキシリックアシッド(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミド

実施例43と同様の手法により、製造例37に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(38mg, 0.100mmol, 27.8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=6.0Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.36 (1H, t, J=6.0Hz).

### 【0552】

実施例62. 2,6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例37に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)-メチルアミン(290mg, 1.3mmol)および製造例97に記載の2,6-ジアミノニコチニックアシッド(200mg, 1.3mmol)から標記化合物(180mg, 0.50mmol, 38.6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 5.64-5.68 (1H, m), 6.10 (2H, s), 6.45-6.49 (1H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 6.95 (2H, s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 8.40 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0553】

実施例63. キノリン-6カルボキシリックアシッド(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例51と同様の手法により得られたC-(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(70mg, 0.29mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(51mg, 0.29mmol)から標記化合物(87mg, 0.22mmol, 76.1%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.58 (2H, d, J=5.6Hz), 6.55 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 9.36 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0554】

#### 実施例 64. 6-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 51 と同様の手法により得られた、C-(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(70mg, 0.29mmol)および6-アミノ-ニコチニックアシッド(40mg, 0.29mmol)から標記化合物(32mg, 0.089mol, 30.7%)を白色固体として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.4Hz), 6.48 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.4Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, t, J=5.2Hz).

#### 【0555】

#### 実施例 65. 2-アミノ-N-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(69mg, 0.51mmol)および製造例 39 に記載の C-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(100mg, 0.46mmol)から標記化合物(126mg, 0.37mmol, 80.8%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.26 (3H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.46 (1H, d, J=3.6Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84-6.96 (3H, m), 7.04 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.02 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0556】

#### 実施例 66. 6-アミノ-N-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 39 に記載の C-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(300mg, 1.36mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(210mg, 1.52mmol)から標記化合物(243mg, 0.717mmol, 52.7%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.26 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.42-6.52 (3H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.4Hz), 8.74 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0557】

#### 実施例 67. 2-アミノ-N-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(55mg, 0.41mmol)および製造例 41 に記載の C-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(80mg, 0.37mmol)から標記化合物(72mg, 0.212mmol, 57.4%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.24 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40-6.44 (1H, m), 6.53-6.58 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.04 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=7.6Hz), 8.03-8.08 (1H, m), 9.01 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0558】

#### 実施例 68. 6-アミノ-N-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イルメチル)

ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド(210mg, 1.50mmol)および製造例41に記載のC-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(300mg, 1.37mmol)から標記化合物(265mg, 0.78mmol, 52.1%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.24 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.47 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 8.73 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0559】

実施例69. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (4-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例43と同様の手法により、製造例44に記載のC-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(35mg, 0.16mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(33mg, 0.19mmol)から標記化合物(24mg, 0.063mmol, 39.7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.63 (2H, d, J=6.0Hz), 6.83-6.97 (5H, m), 7.38 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=2.0, 4.4Hz), 9.39 (1H, t, J=6.0Hz).

## 【0560】

実施例70. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例47に記載のC-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(35mg, 0.16mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(24mg, 0.17mmol)から標記化合物(46mg, 0.13mmol, 81.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.03 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4Hz), 8.69 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0561】

実施例71. イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジルーフラン-2-イルメチル)-アミド

製造例48に記載の5-ベンジルーフラン-2-カルバルデヒド(2.5g, 13mmol)に7Nアンモニア/メタノール(40mL)およびラネニッケル(3g)を加え、水素雰囲気下、室温にて22時間攪拌した。セライトろ過して触媒を除去した後、溶媒を減圧留去してC-(5-ベンジルーフラン-2-イル)メチルアミン(1.6g, 8.6mmol, 65.8%)を得た。

得られたC-(5-ベンジルフラン-2-イル)メチルアミン(200mg, 1.07mmol)およびイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(170mg, 1.07mmol)を用いて、実施例43と同様の手法により標記化合物(150mg, 0.45mmol, 45.3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.92 (2H, s), 4.41 (2H, d, J=5.2Hz), 6.01 (1H, d, J=2.4Hz), 6.19 (1H, d, J=2.4Hz), 7.16-7.30 (5H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.00 (1H, t, J=5.2Hz), 9.10 (1H, s).

## 【0562】

実施例72. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジルフラン-2-イル)-アミド

実施例71と同様の手法により、製造例48に記載の5-ベンジルフラン-2-カルバ

ルデヒドおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(200mg, 5.8mmol, 54.6%)を微黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.92 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.02 (1H, d, J=2.8Hz), 6.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.16-7.30 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 9.16 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0563】

#### 実施例73. 6-アミノ-N-(5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同じ手法により、6-アミノニコチニックアシッド(37mg, 0.27mmol)および製造例51に記載のC-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(54mg, 0.27mmol)から標記化合物(27mg, 0.082mmol, 31.0%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.03 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.37 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.68 (1H, t, J=5.2Hz).

### 【0564】

#### 実施例74. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例43と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(46mg, 0.27mmol)および製造例51に記載のC-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(54mg, 0.27mmol)から標記化合物(40mg, 0.111mmol, 41.3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.04 (2H, s), 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.14-7.30 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 9.29 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0565】

#### 実施例75. 2-アミノ-4-(5-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(51mg, 0.37mmol)および製造例54に記載のC-(5-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.34mmol)から標記化合物(63mg, 0.176mmol, 51.9%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.06 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (2H, brs), 7.18-7.34 (4H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.98 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0566】

#### 実施例76. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例43と同様の手法により、製造例54に記載のC-(5-(3-クロロベンジル)-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0.21mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(40mg, 0.23mmol)から標記化合物(73mg, 0.18mmol, 85.7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.07 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.2Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4Hz), 7.17-7.34 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0

, 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=4.0Hz), 9.30 (1H, t, J=5.2Hz).

## 【0567】

実施例77. 6-アミノ-N-(5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例54に記載のC-(5-(3-クロローベンジル-2-イル)メチルアミン(50mg, 0.21mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(32mg, 0.23mmol)から標記化合物(42mg, 0.12mmol, 56.0%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.05 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.76 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16-7.34 (4H, m), 7.77 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, s), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0568】

実施例78. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例43と同様の手法により、製造例54に記載のC-(5-(3-クロローベンジル-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.34mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(66mg, 0.37mmol)から標記化合物(64mg, 0.16mmol, 47.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.06 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=5.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 7.98 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz), 9.21 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

## 【0569】

実施例79. N-(5-(3-クロローベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例54に記載のC-(5-(3-クロローベンジル-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.34mmol)および6-メチルニコチニックアシッド(46mg, 0.34mmol)から標記化合物(32mg, 0.089mmol, 26.4%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.50 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.54 (2H, d, 5.6Hz), 6.75 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20-7.36 (5H, m), 8.08 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.88 (1H, d, J=2.0Hz), 9.18 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0570】

実施例80. 2-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(34mg, 0.24mmol)および製造例56に記載のC-(5-(4-クロロフェノキシ)フラン-2-イル)メチルアミン(50mg, 0.22mmol)から標記化合物(55mg, 0.160mmol, 72.9%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.33 (2H, d, J=5.6Hz), 5.73-5.77 (1H, m), 6.29 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=7.6Hz), 8.03-8.07 (1H, m), 8.85 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0571】

実施例81. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキシ-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例43と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(200mg, 1.15mmol)および製造例58に記載のC-(5-フェノキシ-フラン-2-イル)-メチルアミン(200mg, 1.12mmol)から標記化合物(68mg, 0.197mmol, 17.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 5.72 (1H, d, J=3.2Hz), 6.34 (1H, d, J=3.2Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 7.14-7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=8.0Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=4.0Hz), 9.18 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0572】

実施例82. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例60に記載の(5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール(1.5g, 7.2mmol)、フタルイミド(1.1g, 7.2mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.9g, 7.2mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート(3.5g, 7.9mmol)を滴下し、室温で30分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、白色固体(700mg)を得た。この固体(700mg)にエタノール(10mL)およびヒドラジン-水和物(0.3mL)を加え、90℃で15分攪拌した。室温に戻し、固体を濾去し、C-(5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミンを含有する淡黄色油状物(360mg)を得た。この油状物(360mg)およびキノリン-6-カルボン酸(300mg, 1.7mmol)から実施例43と同様の手法により、標記化合物(17mg, 0.046mmol, 2.7%)を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 5.83 (1H, d, J=3.2Hz), 6.36 (1H, d, J=3.2Hz), 6.87-7.03 (3H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=4.0, 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

#### 【0573】

実施例83. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例62に記載の5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(485mg, 2.2mmol)の7Nアンモニア/メタノール(30mL)溶液にラネニッケル(1g)を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、有機層を減圧濃縮し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、C-(5-(3-フルオロベンジル-2-イル)-メチルアミン(290mg, 1.3mmol, 59.6%)を褐色油状物として得た。得られたC-(5-(3-フルオロベンジル-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0.226mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(34mg, 0.248mmol)を用いて実施例43と同じ手法により、標記化合物(44mg, 0.129mmol, 57.1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.06 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=2.0Hz), 6.77 (1H, d, J=2.0Hz), 6.96-7.10 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0574】

実施例84. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例83と同様の手法を用いて、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(43mg, 0.248mmol)および製造例62に記載の5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(50mg, 0.226mmol)から標記化合物(75mg, 0.199mmol, 80.2%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.08 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.6Hz), 6.74

(1H, d, J=3.2Hz), 6.85 (1H, d, J=3.2Hz), 6.98–7.10 (3H, m), 7.28–7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, d, J=1.6Hz), 8.95–8.99 (1H, m), 9.30 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0575】

#### 実施例85. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(55mg, 0.39mmol)および製造例65に記載のC-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.36mmol)から標記化合物(110mg, 0.322mmol, 89.4%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.94 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 6.05 (1H, d, J=3.2Hz), 6.15 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 7.03 (2H, brs), 7.16–7.20 (1H, m), 7.24–7.35 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 8.48 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0576】

#### 実施例86. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例66に記載の1-ベンジル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(800mg, 4.3mmol)に7Nアンモニア/メタノール(80mL)およびラネーニッケル(2g)を加え、水素雰囲気下、常圧、室温にて22時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、溶媒を減圧留去してC-(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミンを褐色油状物として定量的に得た。得られたC-(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(240mg, 1.3mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(180mg, 1.04mmol)を用いて、実施例43と同様の手法により、標記化合物(110mg, 0.32mmol, 24.8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.32 (2H, d, 5.6Hz), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.18–7.34 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, t, J=5.6Hz), 8.95 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

### 【0577】

#### 実施例87. 2-アミノ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例68に記載のC-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(100mg, 0.49mmol)および2-アミノニコチニックアシッド(68mg, 0.49mmol)から標記化合物(106mg, 0.327mmol, 66.7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, d, J=5.6Hz), 5.03 (2H, s), 5.97–6.01 (1H, m), 6.50–6.55 (1H, m), 6.73 (2H, s), 6.95–7.10 (5H, m), 7.32–7.38 (1H, m), 7.83–7.88 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 8.63 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0578】

#### 実施例88. N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例68に記載のC-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(60mg, 0.29mmol)および6-メチルニコチニックアシッド(40mg, 0.29mmol)から標記化合物(61mg, 0.18mmol, 65.1%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.48 (3H, s), 4.27 (2H, d, 5.6Hz), 5.03 (2H, s), 5.99–6.02 (1H, m), 6.74–6.78 (2H, m), 6.96–7.10 (3H, m), 7.28–7.38 (2H, m), 8.06 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 8.80 (1H, t, J=5.6Hz), 8.87 (1H, d, J=2.4Hz).

## 【0579】

実施例89. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イルメチル) アミド

実施例43と同様の手法により、製造例70に記載のC-(1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン(100mg, 0.43mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(75mg, 0.43mmol)から標記化合物(30mg, 0.077mmol, 18.1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.28-4.34 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.70-6.86 (5H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.14-8.20 (1H, m), 8.40-8.46 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m), 8.39-8.98 (2H, m).

## 【0580】

実施例90. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-フェネチル-1H-ピロール-3-イルメチル) アミド

実施例86と同様の手法により、製造例71に記載の1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒドおよびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(173mg, 1.0mmol)から標記化合物(108mg, 0.304mmol, 30.4%)を微黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.96 (2H, t, J=7.6Hz), 4.03 (2H, t, J=7.6Hz), 4.31 (2H, d, J=5.6Hz), 5.96 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.14-7.28 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=8.0Hz), 8.50 (1H, s), 8.90 (1H, t, J=5.6Hz), 8.95-8.99 (1H, m).

## 【0581】

実施例91. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベンジルオキシー-1H-ピロール-3-イルメチル) アミド

製造例73に記載の(1-ベンジルオキシー-1H-ピロール-3-イル)メタノール(168mg, 0.828mmol)、フタルイミド(130mg, 0.869mmol)およびトリフェニルホスフィン(230mg, 0.869mmol)のジクロロメタン溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート(154mg, 0.869mmol)を滴下した後、室温で8分攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)にて精製し、無色油状物(100mg)を得た。この油状物(100mg)にエタノール(5mL)およびヒドラジン-水和物(0.1mL)を加え、加熱還流下、15分攪拌した。反応液を室温に戻し、固体を濾去した後、溶媒を留去し、C-(1-ベンジルオキシー-1H-ピロール-3-イル)メチルアミンを含有する油状物(80mg)を得た。この油状物(80mg)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッドから実施例43と同様の手法により、標記化合物(31mg, 0.086mmol)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.28 (2H, d, J=5.6Hz), 5.11 (2H, s), 5.86-5.89 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, s), 8.92-8.98 (2H, m).

## 【0582】

実施例92. 6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例52に記載の6-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(600mg, 1.8mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン(260mg, 2.0mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(3mL)を加え、加熱還流下、30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え

溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(457mg, 1.19mmol, 66.1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.42 (2H, q, J=7.2Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (2H, d, J=6.8Hz), 6.44-6.50 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03-7.15 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.83-7.92 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.85 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0583】

#### 実施例93. 6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシ-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例92に記載の6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(427mg, 0.92mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(100mg, 2.7mmol)を加え、100℃で15分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を3回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを加えて固体化し、標記化合物(150mg, 0.44mmol, 48.1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.47 (1H, d, J=3.6Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 6.98-7.15 (4H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0584】

#### 実施例94. N-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-6-(メトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

実施例77に記載の6-アミノ-N-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(110mg, 0.3mmol)のメタノール(10mL)溶液に5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(43mg, 0.33mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(65mg, 0.16mmol, 54%)を微黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.16 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0Hz), 4.68 (2H, d, J=6.8Hz), 6.54 (1H, d, J=8.4Hz), 6.69-6.73 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 7.17-7.34 (4H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.81 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0585】

#### 実施例95. 6-エトキシメチル-アミノ)-N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例92と同様の手法により、実施例60に記載の(6-アミノ-N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0.58mmol)から標記化合物(120mg, 0.30mmol, 51.7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.03-1.10 (3H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (1H, d, J=6.8Hz), 6.44-6.49 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=2.8Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0586】

#### 実施例96. N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

実施例93と同様の手法により、実施例95に記載の6-(エトキシメチルーアミノ)-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミドから標記化合物(120mg, 0.30mmol, 51.7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.76-2.81 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.4Hz), 6.44-6.48 (1H, m), 6.70-6.75 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.08-7.24 (4H, m), 7.79 (1H, d, J=8.4Hz), 8.50 (1H, s), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0587】

#### 実施例97. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

製造例75に記載の(5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミックアシッド tetrabutylammonium salt (87mg, 0.19mmol)にエタノール(20mL)および5N塩酸(0.8mL)を加え、80℃で25分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(58mg, 0.162mmol, 85.5%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.0Hz), 6.55 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86-7.06 (4H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0588】

#### 実施例98. N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-6-(メトキシメチルーアミノ)-ニコチナミド

実施例73に記載の6-アミノ-N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(210mg, 0.65mmol)および5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン(92mg, 0.71mmol)のメタノール(15mL)の溶液に、加熱還流下、37%ホルムアルデヒド水溶液(2.5mL)を3回に分けて加えながら、1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(210mg, 0.57mmol, 87.6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.14-3.18 (3H, m), 4.03 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=4.8Hz), 4.68 (2H, d, J=7.2Hz), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.14-7.30 (5H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, t, J=4.8Hz).

### 【0589】

#### 実施例99. N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

実施例98に記載のN-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-6-(メトキシメチルーアミノ)-ニコチナミド(183mg, 0.52mmol)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(120mg, 3.12mmol)を加え、140℃で5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(68mg, 0.20mmol, 38.8%)を緑色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.77 (3H, d, J=4.8Hz), 4.03 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.15-7.32 (5H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.49

(1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

【0590】

実施例100. N-(5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル)-6-(カルバモイルメチルアミノ)-ニコチナミド

製造例76に記載の(5-((5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバモイルメチルカルバミックアシッドtert-ブチルエステル(23mg, 0.047mmol)に5N塩酸(1.5mL)およびエタノール(10mL)を加えて、80℃で10分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(12mg, 0.031mmol, 67.1%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.00-4.07 (4H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.66-6.69 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.46 (1H, t, J=6.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4Hz), 8.74 (1H, t, J=5.6Hz).

【0591】

実施例101. 6-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例92と同様の手法により、実施例66に記載の6-アミノ-N-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(220mg, 0.65mmol)から標記化合物(84mg, 2.05mmol, 31.5%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.03-1.10 (3H, m), 2.25 (3H, s), 3.40-3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (2H, d, J=6.8Hz), 6.44-6.47 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.84-7.91 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.4Hz), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

【0592】

実施例102. 6-メチルアミノ-N-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例101に記載の6-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(70mg, 0.17mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(20mg, 0.51mmol)を加え、120℃で20分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を食塩水で1回洗浄した。有機層をNHシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで十分溶出した。溶媒を減圧留去して、標記化合物(53mg, 0.15mmol, 88.2%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.25 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.4Hz), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (1H, d, J=3.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.02 (1H, q, J=4.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.4Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

【0593】

実施例103. N-(5-(3-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-メトキシエチルアミノ)-ニコチナミド

製造例74に記載の(5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッドtert-ブチルエステル(100mg, 0.227mmol)およびメトキシエチルプロミド(38mg, 0.272mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ナトリウム(11mg, 0.272mmol, 60% in oil)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に5N塩酸を加え、80℃で5分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1ついで酢酸エチル）で精製して、標記化合物（3.9mg, 0.097mmol, 42.8%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.24 (3H, s), 3.41–3.46 (4H, m), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=9.2Hz), 6.54–6.58 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.8Hz), 6.88–7.00 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.36–7.44 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0594】

##### 実施例104. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例79に記載の(5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(640mg, 2.86mmol)、フタルイミド(420mg, 2.86mmol)およびトリフェニルホスфин(750mg, 2.86mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート(500mg, 2.86mmol)を滴下し、ついで室温で15分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、シリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=8：1)にて精製した。溶媒を減圧留去し褐色固体(360mg、1.02mmol, 35.6%)を得た。

得られた固体(360mg)にエタノール(5mL)およびヒドラジン-水和物(180mg、3.06mmol)を加え、90℃で20分攪拌した。室温に戻し固体を濾去し、C-5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン含有する淡黄色油状物(200mg、0.896mmol, 89.6%)を得た。この油状物(200mg, 0.896mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(160mg, 0.896mmol)から実施例43と同様の手法によって、標記化合物(101mg, 0.267mmol, 29.8%)を白色固体として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.35 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58–6.62 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97–9.01 (1H, m), 9.34 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0595】

##### 実施例105. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例104と同様の手法を用いて、製造例82に記載の(5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(210mg, 1.0mmol)から標記化合物(3.0mg, 0.008mmol)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.18 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 5.94 (1H, d, J=3.2Hz), 6.03 (1H, d, J=3.2Hz), 6.74 (1H, d, J=3.2Hz), 6.87 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 8.98 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 9.33 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0596】

##### 実施例106. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例104と同様の手法を用いて、製造例84に記載の(5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン)-メタノールから標記化合物(55mg, 0.13mmol)を白色固体として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.31 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=5.6Hz), 6.68 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=3.6Hz), 6.91 (1H, d, J=3.6Hz), 7.16–7.26 (2H, m), 7.46–7.64 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44–8.48 (1H,

, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96-9.00 (1H, m), 9.34 (1H, t, J=5.6Hz).

【0597】

実施例107. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミド

製造例85に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド シアノメチルーアミド (420mg, 2.0mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (260mg, 4.0mmol) および塩化アンモニウム (210mg, 4.0mmol) を懸濁させ、100°Cで12時間攪拌した。得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド (2H-テトラゾール-5-イルメチル) アミドを含有する溶液の半分量の溶液にベンジルプロミド (0.12mL, 1.0mmol) および炭酸カリウム (400mg, 3.0mmol) を加え、50°Cで20分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (20mg, 0.058mmol) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.78 (2H, d, J=5.6Hz), 5.92 (2H, s), 7.34-7.43 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.54 (1H, d, J=2.0Hz), 9.00 (1H, d, J=1.2, 4.0Hz), 9.44 (1H, t, J=5.6Hz).

【0598】

実施例108. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-1H-ピロール-3-イルメチル) -アミド

実施例43と同様の手法で、製造例87に記載のC-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン (150mg, 0.87mmol) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (150mg, 0.87mmol) から標記化合物 (136mg, 0.415mmol, 47.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.42 (2H, d, J=5.6Hz), 6.28-6.31 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43-8.48 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.01 (1H, t, J=5.6Hz).

【0599】

実施例109. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェニル-フラン-2-イルメチル) -アミド

製造例88に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ブロモ-フラン-2-イルメチル) -アミド (200mg, 0.60mmol) の1, 4-ジオキサン (5mL) 溶液にフェニルボロニックアシッド (150mg, 1.2mmol) 、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム (0) (55mg, 0.047mmol) および炭酸カリウム水溶液 (2mol) を加え、110°Cで2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、標記化合物 (65mg, 0.198mmol, 33.0%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 6.44 (1H, d, J=3.2Hz), 6.88 (1H, d, J=3.2Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 7.64-7.70 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45-8.50 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.26 (1H, t, J=6.0Hz).

【0600】

実施例110. ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシ-ベンジルアミド

製造例93に記載の1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (44mg, 0.37mmol)

をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、水素化ナトリウム(18mg, 0.45mmol, 60% in oil)を加えて、室温で30分攪拌した。次に、製造例89記載の(4-フェノキシーベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル(143mg, 0.45mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(11mg, 0.032mmol, 8.7%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.16 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 6.65-6.73 (3H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=4.4, 8.0 Hz), 7.01-7.06 (3H, m), 7.85 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.10-8.17 (2H, m), 8.58 (1H, t, J=6.0 Hz).

### 【0601】

実施例111.2, 6-ジアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例96に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド エチルエステル(18mg, 0.1mmol)のエタノール(10mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、加熱還流下、1時間10分攪拌した。反応液を放冷後、1N塩酸で中和して濃縮した。得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.02mL, 0.15mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(65mg, 0.15mmol)および製造例35に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.15mmol)を加え、室温で19時間40分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(8.7mg, 0.025mol, 25%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.58-4.61 (2H, m), 4.62 (2H, brs), 5.75 (1H, d, J=8.4Hz), 6.21-6.27 (1H, m), 6.36-6.38 (1H, m), 6.45 (2H, brs), 6.69-6.72 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.4Hz).

### 【0602】

実施例112. 6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例99に記載の6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル(95mg, 0.46mmol)のエタノール(10mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL, 5mmol)を加え、3時間、油浴98℃にて加熱した。反応液を放冷後、反応液が1/3になるまで濃縮し、1N塩酸で中和してさらに濃縮した。得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.096mL, 0.69mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(153mg, 0.35mmol)および製造例35に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(71mg, 0.35mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(31mg, 0.085mmol, 18.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.24 (1H, dd, J=2.0, 3.6Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 7.07-7.16 (3H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.91-8.95 (1H, m), 11.0 (1H, brs).

### 【0603】

実施例113. 2, 6-ジアミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

製造例97に記載の2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッド(0.6g, 3.92mmol)、トリエチルアミン(1.64mL, 11.8mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフエート(2.6g, 5.9mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(200mL)に溶解させ、製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(1.25g, 5.9mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1ついで酢酸エチル)で精製し、得られた固体を溶媒(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で洗い、標記化合物(0.37g, 1.1mmol, 27%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.66 (1H, d, J=8.4Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91-6.97 (4H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29-7.45 (5H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz), 8.27 (1H, t, J=6.0Hz).

【0604】

実施例114. 2, 6-ジアミノ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド

実施例111と同様の手法により、製造例96に記載の2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッドエチルエステル(60mg, 0.33mmol)および製造例68に記載のC-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(159mg, 0.78mmol)から標記化合物(6.2mg, 0.018mmol, 5.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.40 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.53 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.84-5.89 (1H, m), 6.17 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.62-6.67 (2H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 6.98 (1H, dt, J=2.4, 8.4 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0605】

実施例115. (2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例104に記載の2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド(100mg, 0.56mmol)、トリエチルアミン(0.188mL, 1.35mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフエート(298mg, 0.67mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例35に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(138mg, 0.67mmol)を加え、室温で15時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して標記化合物(77mg, 0.21mmol, 38%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.95-2.03 (2H, m), 2.68-2.76 (4H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.45 (1H, d, J=4.0Hz), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 6.97 (2H, brs), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.88-8.93 (1H, m).

【0606】

実施例116. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

製造例105に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(220mg, 1.4mmol)、トリエチルアミン(0.47mL, 3.37mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロ

ホスフェート (764 mg, 1.73 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、製造例4に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン (399 mg, 1.87 mmol) を加え、室温で17時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1) で精製し、標記化合物 (115 mg, 0.31 mmol, 22%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.08 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=8.0Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29-7.45 (5H, m), 7.52 (2H, brs), 7.97 (1H, d, J=8.0Hz), 8.96 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0607】

実施例117. 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例105に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド (400 mg, 2.31 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.78 mL, 5.6 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.23 g, 2.8 mmol) および製造例35に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (572 mg, 2.8 mmol) を加え、室温で13時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1) で精製し、標記化合物 (380 mg, 1.05 mmol, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 9.11 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0608】

実施例118. 2-アミノ-N-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

製造例106記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド (50 mg, 0.14 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、メチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) (1 mL, 2 mmol) を加え、封管中で15時間加温 (油浴の温度: 135 °C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (7.3 mg, 0.021 mmol, 15%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.88 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.40 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.58-4.66 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.66 (1H, J=8.8 Hz), 5.81-5.87 (1H, m), 6.17 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.63 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.78-6.83 (1H, m), 6.92 (1H, br d, J=7.2 Hz), 6.97 (1H, dt, J=2.4, 8.4 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz).

#### 【0609】

実施例119. 2-アミノ-6-(2-エトキシ-エチルアミン)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (100 mg, 0.28 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混液に溶解し、2-エトキシエチルアミン (0.051 mL, 0.49 mmol) を加え、封管中で32時間40分加温 (油浴の温度: 130 °C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた

残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=2：1）で精製し、標記化合物（3.7mg, 0.09mmol, 32%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.35–3.47 (6H, m), 4.41 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.05 (2H, brs), 7.05–7.16 (3H, m), 7.35–7.41 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.39 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0610】

実施例120. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-シクロプロピルアミノ-ニコチナミド

実施例116に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド（8.0mg, 0.22mmol）をテトラヒドロフラン（3mL）に溶解し、シクロプロピルアミン（0.3mL, 4.3mmol）を加え、封管中で16時間加温（油浴の温度：140℃）した。反応液を室温に戻し、濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=2：1）で精製し、標記化合物（1.2mg, 0.031mmol, 14%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.52–0.58 (2H, m), 0.74–0.81 (2H, m), 2.47–2.56 (1H, m), 4.45 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.07 (2H, s), 5.02 (1H, brs), 5.96–6.01 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.39 (2H, brs), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23–7.45 (8H, m).

#### 【0611】

実施例121. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド（1.70mg, 0.47mmol）をジメチルスルホキシド（2mL）およびジイソプロピルエチルアミン（1mL）の混液に溶解し、エタノールアミン（0.428mL, 7.1mmol）を加え、封管中で15時間20分加温（油浴の温度：135℃）した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=2：1）で精製し、標記化合物（1.38mg, 0.36mmol, 76%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.24–3.31 (2H, m), 3.44–3.51 (2H, m), 4.39 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.68 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.70 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.46 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.02 (2H, brs), 7.04–7.14 (3H, m), 7.34–7.39 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.37 (1H, t, J=5.6 Hz).

#### 【0612】

実施例122. 2-アミノ-6-エチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド（2.00mg, 0.56mmol）をジメチルスルホキシド（1mL）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.5mL）の混液に溶解し、エチルアミン（2Mテトラヒドロフラン溶液）（2mL, 4mmol）を加え、封管中で17時間加温（油浴の温度として135℃）した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=2：1）で精製し、標記化合物（1.17mg, 0.32mmol, 57%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.24–3.32 (2H, m), 4.56–4.63 (3H, m), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06–6.11 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.42 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.34 (2H, m), 7.37 (1H, J=8.8 Hz).

#### 【0613】

**実施例123. 2-アミノ-6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド**

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、メチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(2mL, 4mmol)を加え、封管中で14時間加温(油浴の温度：135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(144mg, 0.41mmol, 73%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 2.89 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.61 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.64-4.71 (1H, m), 5.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.03-6.09 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.44 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0614】

**実施例124. 2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6-プロピルアミノ-ニコチナミド**

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、プロピルアミン(0.685mL, 8.3mmol)を加え、封管中で13時間加温(油浴の温度：135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(89mg, 0.23mmol, 42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 0.96 (3H, t, J=7.6Hz), 1.54-1.64 (2H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 4.59 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.69 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.16 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.36 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.42 (2H, brs), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.37 (1H, J=8.8 Hz).

【0615】

**実施例125. 2-アミノ-6-シクロプロピルアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド**

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、シクロプロピルアミン(0.058mL, 0.84mmol)を加え、封管中で15時間30分加温(油浴の温度：130℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(15mg, 0.039mmol, 47.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 0.52-0.57 (2H, m), 0.74-0.80 (2H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 4.62 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.09 (1H, brs), 6.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.08-6.14 (1H, m), 6.34-6.42 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.13 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0616】

**実施例126. 2-アミノ-6-(フルフリルアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド**

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(180mg, 0.5mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、フルフリル

アミン（0.663mL, 7.5mmol）を加え、封管中で13時間30分加温（油浴の温度：135℃）した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=2：1）で精製し、標記化合物（144mg, 0.34mmol, 68%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.50 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.61 (2H, dd, J=0.8, 5.6 Hz), 4.87–4.94 (1H, m), 5.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.04 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.22 (1H, dd, J=0.8, 3.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.69–6.72 (1H, m), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.38 (4H, m).

### 【0617】

#### 実施例127. 2-アミノ-6-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-(R)-(-)テトラヒドロフルフリルアミノ)-ニコチナミド

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド（30mg, 0.083mmol）をジメチルスルホキシド（1mL）およびジイソプロピルエチルアミン（0.5mL）の混液に溶解し、(R)-(-)テトラヒドロフルフリルアミン（0.086mL, 0.83mmol）を加え、封管中で22時間30分加温（油浴の温度：130℃）した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：1）で精製し、標記化合物（22mg, 0.052mmol, 62%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.56–1.67 (1H, m), 1.86–2.04 (3H, m), 3.23–3.31 (1H, m), 3.54–3.62 (1H, m), 3.73–3.80 (1H, m), 3.84–3.91 (1H, m), 4.02–4.09 (1H, m), 4.61 (2H, d, J= 5.6 Hz), 4.91–5.02 (1H, m), 5.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.98–6.04 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.37 (3H, m).

### 【0618】

#### 実施例128. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例114で得られたキナゾリン-6-カルボキシリックアシッド（9mg, 0.052mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（3mL）溶液に、製造例7記載の3-フェノキシベンジルアミン（11mg, 0.052mmol）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（28mg, 0.062mmol）およびトリエチルアミン（17μl, 0.125mmol）を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（11mg, 0.031mmol, 50%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD3OD) δ (ppm) : 4.62 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.98 (2H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.09 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29–7.35 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.57 (1H, d, J=2.0Hz), 9.32 (1H, s), 9.61 (1H, s).

### 【0619】

#### 実施例129. 2-メチルベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例128と同様の手法により、製造例116に記載の2-メチルベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド（15mg, 0.085mmol）および製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン（17mg, 0.085mmol）から標記化合物（22mg, 0.061mmol, 72%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD3OD) δ (ppm) : 2.66 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.80–7.15 (6H, m), 7.22–7.78 (3H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 7.81–7.86 (1H, m), 8.00–8.04 (1H, m), 9.08 (1H, brs).

## 【0620】

実施例130. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(2,4-ジフルオロ-1-フェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例128と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (180 mg, 1.04 mmol) および製造例118に記載のC-(5-(2,4-ジフルオロ-1-フェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン (258 mg, 1.15 mmol) から標記化合物 (71 mg, 0.187 mmol, 18%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 5.59 (1H, d, J=3.6Hz), 6.31 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.13 (1H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0621】

実施例131. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(2,5-ジフルオロ-1-フェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例128と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (275 mg, 1.59 mmol) および製造例120に記載のC-(5-(2,5-ジフルオロ-1-フェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン (357 mg, 1.59 mmol) から標記化合物 (194 mg, 0.51 mmol, 32%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 5.78 (1H, d, J=3.2Hz), 6.35 (1H, d, J=3.2Hz), 7.04-7.18 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.45 (1H, d, J=8.8Hz), 8.52 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

## 【0622】

実施例132. 3-フェノキシ-N-キノリン-6-イルベンズアミド

6-アミノキノリン (250 mg, 1.04 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、3-フェノキシベンゾイックアシッド (371 mg, 1.73 mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (722 mg, 1.90 mmol) およびトリエチルアミン (603 μl, 4.33 mmol) を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (328 mg, 0.964 mmol, 93%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.08 (2H, d, J=8.4Hz), 7.18 (1H, t, J=7.6Hz), 7.24 (1H, d, J=8.0Hz), 7.43 (2H, dd, J=7.6, 8.4Hz), 7.48 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 7.56 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=7.6Hz), 7.94-8.15 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.0Hz), 8.50 (1H, s), 8.80 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 10.6 (1H, s).

## 【0623】

実施例133. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド (87 mg, 0.63 mmol) および製造例33に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (143 mg, 0.697 mmol) から標記化合物 (148 mg, 0.455 mmol, 73%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=4.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 7.00-7.17 (5H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.00-9.09 (1H, m).

## 【0624】

実施例134. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(60mg, 0.43mmol)および製造例32に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)メチルアミン(106mg, 0.475mmol)から標記化合物(112mg, 0.326mmol, 75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) : 4.48 (2H, d, J=5.2Hz), 6.52-6.59 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=2.8Hz), 6.87-7.00 (3H, m), 7.06 (2H, brs), 7.34-7.45 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 9.05 (1H, t, J=5.2Hz).

## 【0625】

実施例135. 2-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(107mg, 0.777mmol)および製造例37に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)メチルアミン(191mg, 0.856mmol)から標記化合物(174mg, 0.507mmol, 65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) : 4.45 (2H, d, J=6.0Hz), 6.46 (1H, d, J=4.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0Hz), 6.85-7.25 (6H, m), 7.86 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=4.8Hz), 8.96-9.08 (1H, m).

## 【0626】

実施例136. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(148mg, 1.07mmol)および製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(251mg, 1.18mmol)から標記化合物(257mg, 0.771mmol, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) : 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.0Hz), 7.03 (2H, brs), 7.20 (2H, d, J=8.0Hz), 7.29 (1H, t, J=6.4Hz), 7.36 (2H, dd, J=6.4, 6.8Hz), 7.41 (2H, d, J=6.8Hz), 7.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=4.8Hz), 8.88 (1H, t, J=6.0Hz).

## 【0627】

実施例137. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジルオキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例122に記載の5-ベンジルオキシチオフェン-2-カルボニトリル(30mg, 0.14mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(21mg, 0.557mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物にフッ化ナトリウム(240mg, 5.72mmol)を加え、2時間攪拌した後、氷冷下10%含水テトラヒドロフラン(2mL)を加えた。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を濃縮しC-(5-ベンジルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(32mg, 0.147mmol)を粗生成物として得た。このものおよびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(26mg, 0.15mmol)から実施例128と同様の方法にて標記化合物(3mg, 0.008mmol, 5.4%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 4.74 (2H, d, J=4.4Hz), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, d, J=4.0Hz), 6.52-6.62 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 7.32-7.47 (5H, m), 7.50 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.34 (1H, d, J=2.0Hz), 9.02 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

## 【0628】

実施例138. 2-アミノ-N-(3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(144mg, 1

. 0.4 mmol) および製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(2.28mg, 1.15mmol)から標記化合物(8.7mg, 0.27mmol, 26%)を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 6.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.85 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.92-7.05 (5H, m), 7.06 (1H, d, J=7.6Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.29-7.40 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.96 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0629】

実施例139. 2-アミノ-N-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(1.70mg, 1.23mmol)および製造例12に記載の4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン(3.12mg, 1.35mmol)から標記化合物(1.72mg, 0.489mmol, 40%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.10 (2H, s), 6.45-6.60 (1H, m), 6.85-7.46 (10H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 8.03-8.07 (1H, m), 8.75-8.92 (1H, m).

## 【0630】

実施例140. 2-アミノ-N-(5-ベンジルーフラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例71と同様の手法で5-ベンジルーフラン-2-カルバルデヒドより得られたC-(5-ベンジルーフラン-2-イル)-メチルアミン(3.60mg, 1.92mmol)および2-アミノニコチニックアシッド(2.21mg, 1.60mmol)から、実施例128と同様の手法により、標記化合物(1.18mg, 0.384mmol, 24%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.91 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 6.00 (1H, d, J=2.8Hz), 6.14 (1H, d, J=2.8Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.04 (2H, br s), 7.13-7.32 (5H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=1.6, 4.8Hz), 8.84 (1H, t, J=6.0Hz).

## 【0631】

実施例141. 2-アミノ-N-(5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(3.1mg, 0.224mmol)および製造例51に記載のC-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(5.0mg, 0.245mmol)から標記化合物(6.7mg, 0.21mmol, 92%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.04 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (2H, br s), 7.15-7.30 (5H, m), 7.85 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=2.0, 4.8Hz), 8.98 (1H, t, J=5.2Hz).

## 【0632】

実施例142. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(2.8mg, 0.205mmol)および実施例83に記載の方法で得られたC-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(5.0mg, 0.226mmol)から標記化合物(1.3mg, 0.038mmol, 19%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.07 (2H, s), 4.40-4.53 (2H, m), 6.50-6.58 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.79 (1H, d, J=3.2Hz), 6.94-7.09 (5H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.03-8.06 (1H, m), 8.92-9.03 (1H, m).

## 【0633】

実施例143. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(164mg, 1.19mmol)および製造例125に記載のC-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(269mg, 1.31mmol)から標記化合物(252mg, 0.775mmol, 65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 6.04 (1H, d, J=3.2Hz), 6.15 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.97-7.12 (5H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.04 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0634】

実施例144. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド(180mg, 1.30mmol)および製造例125に記載のC-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(293mg, 1.43mmol)から標記化合物(265mg, 0.814mmol, 63%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=5.6Hz), 6.03 (1H, d, J=3.2Hz), 6.12 (1H, d, J=3.2Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, brs), 7.00-7.09 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.43 (1H, d, J=2.4Hz), 8.56 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0635】

実施例145. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例128と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(188mg, 1.05mmol)および製造例125に記載のC-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(236mg, 1.15mmol)から標記化合物(290mg, 0.791mmol, 76%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.96 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=5.2Hz), 6.06 (1H, d, J=3.2Hz), 6.20 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 8.64 (1H, d, J=1.6Hz), 9.07 (1H, t, J=5.2Hz), 9.51 (1H, s).

## 【0636】

実施例146. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例128と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(188mg, 1.16mmol)および製造例125に記載のC-(5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(279mg, 1.36mmol)から標記化合物(301mg, 0.835mmol, 80%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.96 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.07 (1H, d, J=3.2Hz), 6.21 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0, 8.4Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=1.2Hz), 8.97 (1H, dd, J=2.0, 4.4Hz), 9.17 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0637】

実施例147. イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオローベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例128と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、イミダ

ゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(188mg, 1.16mmol)および製造例125に記載のC-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(286mg, 1.39mmol)から標記化合物(363mg, 1.04mmol, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.97 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=5.2Hz), 6.07 (1H, d, J=3.2Hz), 6.21 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00-7.08 (3H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.01 (1H, t, J=5.2Hz), 9.10 (1H, dd, J=1.2, 1.6Hz).

### 【0638】

#### 実施例148. 2-アミノ-N-(4-(2-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、2-アミノニコチニックアシッド(58mg, 0.42mmol)および製造例252に記載の4-(2-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン(117mg, 0.506mmol)から標記化合物(67mg, 0.19mmol, 45%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.04 (2H, brs), 7.15-7.28 (4H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz), 8.86-8.95 (1H, m).

### 【0639】

#### 実施例149. 2-アミノ-N-(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例128と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、2-アミノニコチニックアシッド(77mg, 0.56mmol)および製造例253に記載の4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン(155mg, 0.670mmol)から標記化合物(187mg, 0.532mmol, 96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 5.04 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=5.2, 8.0Hz), 6.94 (2H, d, J=8.4Hz), 7.03 (2H, brs), 7.12-7.25 (4H, m), 7.46 (2H, dd, J=6.0, 8.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.2Hz), 8.88 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0640】

#### 実施例150. 2-メチルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例126に記載の2-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(148mg, 0.385mmol)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(44mg, 1.15mmol)を加え、100℃で30分、次いで110℃で20分攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム(35mg, 0.925mmol)を加え、110℃で20分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(86mg, 0.26mmol, 67%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.87 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6Hz), 6.53 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.10-8.25 (2H, m), 9.07 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0641】

#### 実施例151. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-チアゾール-2-イル-ニコチナミド

窒素雰囲気下、製造例191に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ

一チオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド (101mg, 0.281mmol) のキシレン (7mL) 溶液に、2-トリプチルスタニルチアゾール (137mg, 0.365mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (0) (81mg, 0.070mmol) を加え、120°Cにて12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル系) により精製した後、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル (20:1) により洗浄し、標記化合物 (22mg, 0.054mmol, 19%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.22-7.50 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=2.8Hz), 7.97 (1H, d, J=2.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 9.12-9.22 (1H, m).

#### 【0642】

#### 実施例152. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジルアミノ-ベンジルアミド

製造例130に記載の3-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル (57mg, 0.27mmol) を0°Cでテトラヒドロフラン (0.5mL) に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム (52mg, 1.35mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、0°Cで水 (52μl)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (52μl)、水 (156μl) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過後、溶媒を減圧留去し、(3-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン (62mg, 0.29mmol) を油状物として得た。

(3-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン (62mg, 0.29mmol)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (52mg, 0.30mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (182mg, 0.41mmol) およびトリエチルアミン (114μl, 0.81mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (73mg, 0.198mmol, 73%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, d, J=6.0Hz), 4.39 (2H, d, J=6.0Hz), 6.25 (1H, t, J=6.0Hz), 6.40 (1H, dd, J=1.6, 7.7Hz), 6.50 (1H, d, J=7.7Hz), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, t, J=7.8Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.23 (2H, t, J=7.8Hz), 7.30 (2H, d, J=7.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=7.6Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 9.14 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0643】

#### 実施例153. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノ-ベンジルアミド

実施例152と同様の手法により、製造例131に記載の4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル (110mg, 0.566mmol) から (4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン (98mg, 0.494mmol) を油状物として得た。

次いで、得られた (4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミンおよびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (108mg, 0.623mmol) から標記化合物 (52mg, 0.147mmol, 26%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.66 (2H, d, J=5.5Hz), 5.76 (1H, s), 6.50 (1H, brs), 6.96 (1H, t, J=7.4Hz), 7.07-7.10 (4H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.49 (1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 8.08 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25 (1H, d, J=7.5Hz), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

#### 【0644】

#### 実施例154. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ベンジルメチルアミノ)-ベンジルアミド

製造例133に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミド(30mg, 82μmol)、ホルマリン(9μl, 115μmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(25mg, 115μmol)および酢酸(数滴)をテトラヒドロフラン(1mL)に懸濁させ、室温で4時間攪拌した。反応懸濁液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、薄層NHシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)し、標記化合物(11mg, 28μmol, 35%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.1Hz), 6.38 (1H, brs), 6.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21-7.26 (4H, m), 7.32 (2H, t, J=7.2Hz), 7.4 (1H, d, J=7.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=7.1Hz), 8.30 (1H, d, J=1.7Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

#### 【0645】

#### 実施例155. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェニルスルファニル-ベンジルアミド

実施例42と同様の手法により、製造例139に記載の3-フェニルスルファニル-ベンジルアミン(38mg, 0.18mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(31mg, 0.18mmol)から標記化合物(50mg, 0.14mmol, 75%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.67 (2H, d, J=5.7Hz), 6.52 (1H, brs), 7.23-7.26 (3H, m), 7.31 (4H, t, J=7.4Hz), 7.38 (2H, d, J=6.8Hz), 7.49 (1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 8.03 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24 (1H, d, J=7.5Hz), 8.31 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

#### 【0646】

#### 実施例156. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルスルファニル-ベンジルアミド

実施例42と同様の手法により、製造例145に記載の4-ベンジルスルファニル-ベンジルアミン(84mg, 0.37mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(70mg, 0.40mmol)から標記化合物(54mg, 0.14mmol, 38%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.20 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.9Hz), 7.18-7.34 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=9.0Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz), 9.24 (1H, t, J=5.9Hz).

#### 【0647】

#### 実施例157. N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

実施例93と同様の手法により、製造例146に記載のN-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-(エトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド(90mg, 0.22mmol)から標記化合物(71mg, 0.19mmol, 88%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.96 (3H, s), 4.56 (2H, d, J=5.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.12 (1H, brs), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 8.50 (1H, d, J=2.4Hz).

#### 【0648】

#### 実施例158. 2-アミノ-N-(5-フェニルアミノメチル-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例42と同様の手法により、製造例149に記載の(5-アミノメチル-フラン-2-イルメチル)-フェニル-アミン(34mg, 0.17mmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(26mg, 0.19mmol)から標記化合物(49mg, 0

. 15 mmol, 90%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.19 (2H, d, J=6.0Hz), 4.39 (2H, d, J=5.5Hz), 6.02 (1H, t, J=6.0Hz), 6.19 (2H, dd, J=3.1, 11Hz), 6.52 (1H, t, J=7.3Hz), 6.57 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 6.62 (2H, d, J=7.7Hz), 7.03-7.07 (4H, m), 7.91 (1H, d, J=1.7, 7.7Hz), 8.07 (1H, dd, J=1.7, 4.8Hz), 8.88 (1H, t, J=5.5Hz).

#### 【0649】

#### 実施例159. 2-アミノ-N-(5-(2-フェニルアミノエチル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例42と同様の手法により、製造例152に記載の2-(5-アミノメチル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン(21mg, 97μmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(16mg, 0.12mmol)から標記化合物(29mg, 86μmol, 89%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 3.26 (2H, m), 4.38 (2H, d, J=5.5Hz), 5.61 (1H, t, J=5.7Hz), 6.12 (1H, d, J=3.1Hz), 6.17 (1H, d, J=3.1Hz), 6.52 (1H, t, J=7.3Hz), 6.54-6.59 (3H, m), 7.04-7.08 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=1.8, 7.7Hz), 8.07 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.87 (1H, t, J=5.7Hz).

#### 【0650】

#### 実施例160. 2-アミノ-N-(4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例42と同様の手法により、製造例156に記載のC-(4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(92mg, 0.45mmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(68mg, 0.49mmol)から標記化合物(108mg, 0.331mmol, 74%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70 (2H, d, J=5.7Hz), 6.35 (2H, brs), 6.48 (1H, d, J=1.7Hz), 6.60 (1H, dd, J=4.9, 7.7Hz), 6.82 (1H, d, J=1.6Hz), 7.05 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.11 (1H, tt, J=1.1, 7.7Hz), 7.34 (2H, t, J=8.6Hz), 7.61 (1H, d, J=1.7, 7.7Hz), 8.18 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

#### 【0651】

#### 実施例161. 2-アミノ-N-(2-フェノキシ-チアゾール-5-イルメチル)-ニコチナミド

実施例42と同様の手法により、製造例162に記載のC-(2-フェノキシ-チアゾール-5-イル)-メチルアミン(9.8mg, 48μmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(7.9mg, 58μmol)から標記化合物(13.5mg, 41μmol, 87%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.44 (2H, d, J=5.7Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 7.05 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.27-7.31 (3H, m), 7.45 (2H, t, J=8.2Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz), 8.06 (1H, d, J=4.6Hz), 9.05 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0652】

#### 実施例162. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (2-フェノキシ-チアゾール-5-イルメチル)-アミド

実施例42と同様の手法により、製造例162に記載のC-(2-フェノキシ-チアゾール-5-イル)-メチルアミン(10mg, 50μmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(11mg, 60μmol)から標記化合物(17mg, 46μmol, 91%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.7Hz), 7.23 (1H, s), 7.27-7.31 (3H, m), 7.45 (2H, dd, J=7.2, 8.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=7.1Hz), 8.5 (1H, d, J=1.8Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.39 (1H, t, J=5.7Hz).

#### 【0653】

#### 実施例163. 2-アミノ-6-メトキシ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イ

ルメチル) -ニコチナミド

製造例166に記載の2, 5-ジアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(2.7mg, 5.9μmol)、亜硝酸ナトリウム(4.1mg, 5.9μmol)および硫酸(数滴)をメタノール(5mL)に溶解し、加熱還流下30分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製した後、さらにN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(0.7mg)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 356.32(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.87 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 6.01 (1H, d, J=8.6Hz), 6.11 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.51 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=3.3Hz), 7.08-7.12 (3H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.32 (2H, t, J=8.6Hz), 7.50 (1H, t, J=8.8Hz).

## 【0654】

実施例164. 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例42と同様の手法により、製造例172に記載の6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(2.0mg, 0.10mmol)および製造例35に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(2.1mg, 0.10mmol)から標記化合物(3.0mg, 7.8μmol, 76%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382.35(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=3.7Hz), 6.81 (1H, d, J=3.7Hz), 7.09-7.19 (6H, m), 7.33 (1H, dd, J=1.1, 5.9Hz), 7.39 (2H, t, J=8.6Hz), 8.34 (1H, s), 9.21 (1H, m).

## 【0655】

実施例165. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例42と同様の手法により、製造例174に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(1.5mg, 9.1μmol)および製造例35に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(1.9mg, 9.1μmol)から標記化合物(1.5mg, 4.3μmol, 47%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.99 (2H, t, J=9.0Hz), 3.53 (2H, t, J=8.6Hz), 4.46 (2H, d, J=6.0Hz), 6.49 (1H, d, J=3.8Hz), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.00 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.38 (2H, t, J=7.5Hz), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.71-8.77 (1H, m).

## 【0656】

実施例166. チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例178に記載のチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッドメチルエステル(4.0mg, 2.1μmol)、水酸化リチウム一水和物(0.9mg, 2.1μmol)をテトラヒドロフラン(0.5mL)、メタノール(5.0μl)および水(5.0μl)の混合溶媒に溶解し、加熱還流下、1時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧留去し、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られたチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッドのリチウム塩、製造例35に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(4.7mg, 2.3μmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチル

アミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.4 mg, 3.2 μmol) およびトリエチルアミン (9 μl, 6.3 μmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (3.0 mg, 8.2 μmol, 40%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.75 (2H, d, J=5.2Hz), 6.40 (1H, d, J=3.6Hz), 6.77 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=3.2Hz), 7.08-7.12 (3H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=6.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.92 (1H, d, J=2.0Hz).

### 【0657】

#### 実施例167. 5-アミノーチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -アミド

実施例42と同様の手法により、製造例182に記載の5-アミノーチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5.0 mg, 0.26 mmol) および製造例35に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル) -メチルアミン (5.3 mg, 0.26 mmol) から標記化合物 (8.5 mg, 0.22 mmol, 87%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.52 (2H, d, J=5.7Hz), 6.52 (1H, d, J=3.7Hz), 6.82 (1H, d, J=3.8Hz), 6.99 (2H, s), 7.10 (2H, d, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.3Hz), 7.18 (1H, d, J=5.5Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.3, 8.8Hz), 8.08 (1H, d, J=5.5Hz), 8.49 (1H, s), 9.17 (1H, t, J=5.5Hz).

### 【0658】

#### 実施例168. チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -アミド

製造例178と同様の手法により、製造例184に記載のトリフルオロメタンスルホニックアシッド 6-((5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -カルバモイル) -チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルエステル (1.1 mg, 2.1 μmol) から標記化合物 (7 mg, 1.9 μmol, 89%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.7Hz), 6.50 (1H, d, J=3.7Hz), 6.81 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08 (2H, d, J=8.1Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (2H, t, J=7.7Hz), 7.62 (1H, d, J=5.7Hz), 8.31 (1H, d, J=5.5Hz), 8.90 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.0Hz), 9.32-9.38 (1H, m).

### 【0659】

#### 実施例169. 2-アミノ-6-(2-(4-アミノフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド

製造例187に記載の2-アミノ-6-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド (1.7 mg, 2.8 μmol)、鉄粉 (7.7 mg, 13.8 μmol)、塩化アンモニウム (4.41 mg, 8.3 μmol) をエタノール (1 mL) および水 (2.50 μl) の混合溶媒に懸濁し、90℃で8時間攪拌した。反応懸濁液を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=10:1) で精製し、標記化合物 (1.0 mg, 2.1 μmol, 77%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.28 (2H, t, J=5.7Hz), 3.53 (2H, q, J=5.7Hz), 4.60 (2H, d, J=4.9Hz), 4.91 (1H, t, J=5.7Hz), 5.68 (1H, d, J=8.6Hz), 6.07 (1H, t, J=5.3Hz), 6.38 (1H, d, J=3.7Hz), 6.46 (2H, s), 6.52 (2H, d, J=8.8Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.71 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08-7.12 (3H, m), 7.29-7.34 (3H, m).

### 【0660】

#### 実施例170. 6-クロロ-N-(3-フェノキシベンジル) -ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(230mg, 1.1mmol)および6-クロロニコチニックアシッド(180mg, 1.1mmol)から標記化合物(240mg, 0.71mmol, 61%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 6.42 (1H, brs), 6.94 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=7.5Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 8.09 (1H, dd, J=2.6, 8.2Hz), 8.74 (1H, d, J=2.2Hz).

#### 【0661】

##### 実施例171. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(26mg, 0.12mmol)およびニコチニックアシッド(10mg, 0.081mmol)から標記化合物(8.5mg, 0.027mmol, 33%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=5.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.41 (1H, brs), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.44 (6H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.96 (1H, d, J=1.8Hz).

#### 【0662】

##### 実施例172. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-メチルブトキシ)-ベンジルアミド

製造例187に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(13mg, 0.048mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)の混合液に炭酸カリウム(13mg, 0.096mmol)および1-ヨード-3-メチルブタン(0.013mL, 0.096mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(12mg, 0.033mmol, 69%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.96 (6H, d, J=6.6Hz), 1.65-1.70 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.7Hz), 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.56 (1H, brs), 6.84-6.87 (1H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=2.0Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz).

#### 【0663】

##### 実施例173. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンジルアミド

水素化アルミニウムリチウム(84mg, 2.2mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下製造例188に記載の4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンゾニトリル(100mg, 0.44mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、水(0.084mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.084mL)、水(0.25mL)を順次加え、室温で90分攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣(91mg)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(68mg, 0.39mmol)から、実施例43と同様の手法により標記化合物(140mg, 0.35mmol, 90%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 5.05 (2H, s), 6.62 (1H, br s), 6.71-6.78 (2H, m), 7.34-7.43 (6H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.3, 8.3Hz), 8.04 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.8, 4.3Hz).

#### 【0664】

##### 実施例174. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (Z)-4-スチリル-ベンジルアミド

製造例189に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシド 4-フェニルエチニル-ベンジルアミド(4.8mg, 0.13mmol)、キノリン(2.6mg, 0.20mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、リンドラー触媒(5.0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応系内を窒素雰囲気とした後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:4)により精製し、標記化合物(4.5mg, 0.12mmol, 92%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58-6.60 (2H, m), 7.16-7.27 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45-8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=1.7Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.24 (1H, t, J=5.7Hz).

### 【0665】

#### 実施例175. 2-アセチルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例133に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(5.0mg, 0.15mmol)、アセトニトリル(5mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下ニトロニウム テトラフルオロボレート(0.50Mスルホラン溶液, 0.46mL, 0.23mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：酢酸エチル=1:30)により精製し、標記化合物(1.3mg, 0.0035mmol, 2.3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.31 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=5.5Hz), 6.40 (1H, d, J=3.9Hz), 6.77 (1H, d, J=3.7Hz), 7.05 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 7.08-7.14 (3H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.51 (1H, brs).

### 【0666】

#### 実施例176. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-チオニコチナミド

実施例136に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド(2.20mg, 0.67mmol)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)(6.70mg, 1.7mmol)およびトルエン(8mL)の混合物を、80℃で15分攪拌後、45分加熱還流した。放冷後、沈殿をろ過し、ろ液を減圧下留去した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(2.8mg, 0.080mmol, 12%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.87 (2H, d, J=4.9Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (2H, brs), 6.62 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.44 (6H, m), 7.71 (1H, brs), 8.07 (1H, dd, J=1.7, 4.9Hz).

### 【0667】

#### 実施例177. 6-アセチル-2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例190に記載の2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(2.0mg, 0.0051mmol)およびアセトン(2mL)の混合物に、水(1mL)および濃硫酸(0.2mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加え抽出した。飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(1.0mg, 0.0027mmol, 53%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.62 (3H, s), 4.66 (2H, d, J=5.7Hz), 6.39-6.40 (4H, m), 6.75 (1H, d, J=3.9Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.29-7.35 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=7.9Hz).

## 【0668】

実施例178. 2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6-ビニル-ニコチナミド

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(3.0 mg, 0.083 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.9 mg, 0.017 mmol)およびキシレン(1.5 mL)の混合物に、ビニル(トリn-ブチル)チン(0.073 mL, 0.25 mmol)を加え、130℃で3時間攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(1.9 mg, 0.054 mmol, 65%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.65 (2H, d, J=5.5Hz), 5.49 (1H, dd, J=1.4, 10.7Hz), 6.22 (1H, dd, J=1.4, 17.3Hz), 6.27 (1H, brs), 6.36 (2H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.60-6.67 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz).

## 【0669】

実施例179. 2-アミノ-6-(1-(Z)-ヒドロキシイミノエチル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例177に記載の6-アセチル-2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(9.0 mg, 0.024 mmol)、エタノール(1 mL)および水(0.5 mL)の混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.6 mg, 0.037 mmol)および酢酸ナトリウム(3.0 mg, 0.037 mmol)を加え、加熱還流下、6時間攪拌した。反応液を放冷後、水および酢酸エチルを加え抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：酢酸エチル=1:50)により精製し、標記化合物(8.3 mg, 0.022 mmol, 90%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.28 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=5.7Hz), 6.36 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.9Hz), 6.49 (2H, brs), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.1Hz).

## 【0670】

実施例180. 2-アミノ-6-ヒドロキシメチル-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例193に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6-トリプチルスタニル-ニコチナミド(9.8 mg, 0.16 mmol)およびテトラヒドロフラン(1.5 mL)の混合物に、-78℃でn-ブチルリチウム(2.4 M ヘキサン溶液, 0.32 mL, 0.80 mmol)を滴下し、同温で1時間40分攪拌した。同温でN,N-ジメチルホルムアミド(0.037 mL, 0.48 mmol)を加え、35分攪拌後、同温でシアノ化ホウ素ナトリウム(5.0 mg, 0.80 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液を滴下し、-3℃で1時間攪拌した。反応液を-78℃とし、酢酸(0.091 mL, 1.6 mmol)を加え、徐々に0℃に昇温した。反応液に、水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：酢酸エチル=1:50)により精製し、標記化合物(1.9 mg, 0.053 mmol, 33%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.58 (2H, s), 4.64 (2H, d, J=5.5Hz), 6.38 (1H, d, J=3.7Hz), 6.43 (1H, brs), 6.48-6.50 (3H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=7.9Hz).

## 【0671】

実施例181. キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例107に記載のキノキサリン-6-カルボキシリックアシッド(1.5 mg, 0.063 mmol)および製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(1.3 mg, 0.063 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(3.6 mg, 0.069 mmol)およびトリエチルアミン(1.9 μl, 0.14 mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(1.2 mg, 0.025 mmol, 40%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 356.37(MH<sup>+</sup>)

#### 【0672】

#### 実施例182. シンノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例111に記載のシンノリン-6-カルボキシリックアシッドメチルエステル(1.6 mg, 0.085 mmol)のエタノール(1 mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.7 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、トルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(1.7 mg, 0.085 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(4.8 mg, 0.108 mmol)およびトリエチルアミン(2.4 μl, 0.172 mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(4.4 mg, 0.0093 mmol, 11%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 356.44 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0673】

#### 実施例183. 1H-インドール-5-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例128と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボキシリックアシッドおよび製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミンから標記化合物を得た。

MS m/e(ESI) 343.15(MH<sup>+</sup>)

#### 【0674】

#### 実施例184. 1H-インドール-5-カルボキシリックアシッド (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例128と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボキシリックアシッドおよび4-ベンジルオキシフェニルアミン 塩酸塩から標記化合物を得た。

MS m/e(ESI) 343.30(MH<sup>+</sup>)

#### 【0675】

#### 実施例185. 2-(2-メトキシエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェニ-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例127に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェニ-2-イルメチル)-ニコチナミド(1.6 mg, 0.046 mmol)の1-メチル-2-ピロリドン(2 mL)溶液に、2-メトキシエチルアミン(6 μl, 0.07 mmol)、水素化ナトリウム(4 mg, 0.092 mmol, 60% in oil)を加え、110℃にて8時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(0.67 mg, 0.0013 mmol, 2.8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 384.16(MH<sup>+</sup>)

## 【0676】

実施例186. 2-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例127に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(6.4mg, 0.186mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、(アミノメチル)シクロプロパン(4.8μl, 0.56mmol)を加え、120℃にて14時間攪拌した。反応混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(15.6mg, 0.0316mmol, 17%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 380.43(MH<sup>+</sup>)

## 【0677】

実施例187. 3-(3-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-プロピオニックアシッド

製造例127に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(5.1mg, 0.15mmol)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、tert-ブチル3-アミノプロパノエート塩酸塩(3.2mg, 0.178mmol)およびトリエチルアミン(2.7μl, 0.192mmol)を加え、120℃にて2.5時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム(4.9mg, 0.36mmol)を加え、120℃にて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(500μl, 6.49mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(3.44mg, 0.0067mmol, 4.5%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 398.52(MH<sup>+</sup>)

## 【0678】

実施例188. 2-((フラン-2-イルメチル)アミノ)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例186と同様の手法を用い、製造例127に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(3.5mg, 0.10mmol)およびフルフリルアミン(1.6μl, 0.18mmol)を用い、標記化合物(2.29mg, 0.0044mmol, 4.4%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 406.15(MH<sup>+</sup>)

## 【0679】

実施例189. 4-(3-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル)ベンゾイックアシッド

実施例186と同様の手法を用い、製造例127に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(3.6mg, 0.10mmol)および4-(アミノメチル)ベンゾイックアシッド(1.6mg, 0.11mmol)を用い、標記化合物(2.75mg, 0.0048mmol, 4.8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 460.17(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 4.71 (2H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.63 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.0Hz), 7.09-7.19 (1H, m), 7.32-7.47 (4H, m), 7.87 (2H, d, J=7.6Hz), 7.98 (1H, dd, J=0.8, 8.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=0.8, 4.8Hz), 8.87 (1H, brs), 9.16-9.24 (1H, m).

## 【0680】

実施例190. 2-アミノ-6-ベンジルアミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-

2-イルメチル) -ニコチナミド

製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(110mg, 0.31mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、ベンジルアミン(1.8mL, 16.5mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL, 2.94mmol)を加え、135℃にて17時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(23.4mg, 0.0429mmol, 14%)を得た。

MS m/e(ESI) 431.27(MH<sup>+</sup>)

**【0681】**実施例191. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(3-[1,2,3]-トリアゾール-2-イル-プロピルアミノ)-ニコチナミド

実施例190と同様の手法を用い、製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(105mg, 0.292mmol)および3-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-プロピルアミン(279mg, 2.21mmol)から標記化合物(14.96mg, 0.027mmol, 9.2%)を得た。

MS m/e(ESI) 450.38(MH<sup>+</sup>)

**【0682】**実施例192. (6-アミノ-5-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-アセティックアシッド

窒素雰囲気下、製造例191に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(195mg, 0.542mmol)にグリシン(610mg, 8.13mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(405μl, 2.71mmol)を加え、190℃にて4時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド(5mL)を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター(Whatman Inc.)で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(55.36mg, 0.108mmol, 20%)を得た。

MS m/e(ESI) 399.30(MH<sup>+</sup>)

**【0683】**実施例193. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチナミド

実施例190と同様の手法を用い、製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(54mg, 0.15mmol)および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(330μl, 2.45mmol)から標記化合物(15.0mg, 0.024mmol, 16%)を得た。

MS m/e(ESI) 499.10(MH<sup>+</sup>)

**【0684】**実施例194. 2-アミノ-6-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(35mg, 0.10mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、4-クロロベンジルアミン(234μl, 1.92mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0mL, 5.74mmol)を加え、140℃にて2.5日間攪拌した。反応混合物にエタノールアミン(116μl, 1.

9.2 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL, 5.74 mol) を加え、140°C にてさらに 2.5 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた）にて精製し、標記化合物 (13.8 mg, 0.024 mmol, 24%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 465.07(MH<sup>+</sup>)

#### 【0685】

##### 実施例 195. 2-アミノ-6-(4-メトキシベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 190 と同様の手法を用い、製造例 185 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (32 mg, 0.091 mmol) および 4-メトキシベンジルアミン (238 μl, 1.82 mmol) から標記化合物 (19.4 mg, 0.034 mmol, 37%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 461.21(MH<sup>+</sup>)

#### 【0686】

##### 実施例 196. 2-アミノ-6-(4-フルオロベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 194 と同様の手法を用い、製造例 185 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (41 mg, 0.12 mmol) および 4-フルオロベンジルアミン (200 μl, 1.75 mmol) から標記化合物 (10.6 mg, 0.0188 mmol, 16%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 449.56(MH<sup>+</sup>)

#### 【0687】

##### 実施例 197. 2-アミノ-6-(3-フルオロベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 194 と同様の手法を用い、製造例 185 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (30 mg, 0.085 mmol) および 3-フルオロベンジルアミン (146 μl, 1.28 mmol) から標記化合物 (20.6 mg, 0.0365 mmol, 43%) を得た。

MS m/e (ESI) 449.50(MH<sup>+</sup>)

#### 【0688】

##### 実施例 198. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノメチル-ベンジルアミド

実施例 154 と同様の手法により、ホルマリンの代わりに製造例 197 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ホルミルベンジルアミド (50 mg, 0.172 mmol)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミドの代わりにフェニルアミン (31 μl, 0.34 mmol) を用いて、標記化合物 (13.8 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。）によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 368.5(MH<sup>+</sup>)

#### 【0689】

##### 実施例 199. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-((メチルフェニルアミノ)-メチル)-ベンジルアミド

実施例 154 と同様の手法により、実施例 198 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノメチル-ベンジルアミド (30 mg, 82 μmol) から標記化合物 (4.25 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル

一水系移動相（0. 1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 382.3 (MH<sup>+</sup>)

【0690】

実施例200. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例152と同様の手法により、製造例198に記載の5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(1.02g, 4.32mmol)からC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(1.02g, 4.25mmol, 98%)を油状物として得た後、得られたC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(17mg, 0.13mmol)から標記化合物(12.1mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1% トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI): 360.3(MH<sup>+</sup>)

【0691】

実施例201. 6-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例152と同様の手法により、実施例200に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol)および6-アミノ-ニコチニックアシッド(17mg, 0.13mmol)から標記化合物(8.21mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1% トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI): 360.3(MH<sup>+</sup>)

【0692】

実施例202. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例152と同様の手法により、実施例200に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(22mg, 0.13mmol)から標記化合物(9.53mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1% トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI): 395.35(MH<sup>+</sup>)

【0693】

実施例203. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル) アミド

実施例152と同様の手法により、実施例200に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(22mg, 0.13mmol)から標記化合物(7.28mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1% トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI): 401.32(MH<sup>+</sup>)

【0694】

実施例204. 2-アミノ-N-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例42と同様の手法により、製造例203に記載のC-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.14mmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(21mg, 0.15mmol)から標記化合物(1

6. 2 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 342.34(MH<sup>+</sup>)

【0695】

実施例205. 2-アミノ-N-(5-プロモ-4-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例42と同様の手法により、製造例206に記載のC- (5-プロモ-4-フェノキシーチオフェン-2-イル) -メチルアミン (500 mg, 1. 76 mmol) および2-アミノ-ニコチニックアシッド (267 mg, 1. 94 mmol) から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 405.94(MH<sup>+</sup>)

【0696】

実施例206. 2-アミノ-N-(5-メチル-4-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例205に記載の2-アミノ-N-(5-プロモ-4-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (30 mg, 0. 074 mmol)、ジクロロ (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) ニッケル (II) (10 mg, 0. 015 mmol) およびテトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に、室温でメチルマグネシウムプロミド (638 μl, 0. 592 mmol) を加え、室温で2時間攪拌し、さらに50℃で2時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動層 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 340.09(MH<sup>+</sup>)

【0697】

実施例207. 2-アミノ-5-メチル-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例206と同様の手法により、製造例207に記載の2-アミノ-5-ヨード-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (10 mg, 22 μmol) から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 340.12(MH<sup>+</sup>)

【0698】

実施例208. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例42と同様の手法により、製造例212に記載の1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (15 mg, 93 μmol) および製造例35に記載のC- (5-フェノキシーチオフェン-2-イル) -メチルアミン (19 mg, 93 μmol) から標記化合物 (22 mg, 63 μmol, 68%) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 350.26(MH<sup>+</sup>)

【0699】

実施例209. 2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-ニコチナミド

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (20 mg, 37 μmol) および2-ピリジン-2-イル-エチルアミン (66 μl, 0. 56 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL)

およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混合溶媒に溶解し、130℃で17時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(17.7mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 446.05(MH<sup>+</sup>)

#### 【0700】

#### 実施例210. 6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(11mg, 0.050mmol)と6-アミノニコチニックアシッド(6.9mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(7.1mg, 0.016mmol, 32%)を得た。

MS m/e (ESI) 334.3 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0701】

#### 実施例211. 6-アミノ-N-(3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド

実施例43と同様の手法により、製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(10mg, 0.050mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(6.9mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(16mg, 0.037mmol, 74%)を得た。

MS m/e (ESI) 320.2 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0702】

#### 実施例212. [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例219に記載の[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(8.1mg, 0.040mmol)、水酸化リチウム一水和物(3.4mg, 0.080mmol)にテトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0.1mL)および水(0.1mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣および3-フェノキシベンジルアミン(5.0mg, 0.025mmol)を、実施例43と同様の手法により反応させ、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(3.7mg, 0.0079mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 356.3 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0703】

#### 実施例213. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-ニトロフェノキシ)-ベンジルアミド

製造例188に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3.0mg, 0.011mmol)、酢酸銅(II)(2.9mg, 0.016mmol)、モレキュラーシーブス4A(50mg)およびジクロロメタン(2mL)の混合液に、トリエチルアミン(0.0077mL, 0.055mmol)および4-ニトロフェニルボロニックアシッド(1.8mg, 0.011mmol)を加え、空気存在下室温で10日間攪拌した。反応液をろ過後、水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.14mg, 0.022mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 400.2 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0704】

#### 実施例214. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例213と同様の手法により、製造例187に記載のキノリン-6-カルボキシリ

ックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3.0 mg, 0.011 mmol)および4-メタンスルホニルフェニルボロニックアシッド(2.2 mg, 0.011 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.21 mg, 0.00038 mmol, 3.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 433.2 (MH<sup>+</sup>)

【0705】

実施例215. 4-(3-((キノリン-6-カルボニル)アミノ)メチル)フェノキシ)ベンゾイックアシッド メチルエステル

実施例213と同様の手法により、製造例187に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3.0 mg, 0.011 mmol)および4-メトキシカルボニルフェニルボロニックアシッド(1.8 mg, 0.011 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.14 mg, 0.00027 mmol, 2.4%)を得た。

MS m/e (ESI) 413.3 (MH<sup>+</sup>)

【0706】

実施例216. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-シアノフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例213と同様の手法により、製造例187に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0 mg, 0.011 mmol)および3-シアノフェニルボロニックアシッド(2.6 mg, 0.018 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.25 mg, 0.00051 mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 380.1 (MH<sup>+</sup>)

【0707】

実施例217. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-アセチルフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例213と同様の手法により、製造例187に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0 mg, 0.011 mmol)および3-アセチルフェニルボロニックアシッド(3.0 mg, 0.018 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.17 mg, 0.00033 mmol, 3.0%)を得た。

MS m/e (ESI) 397.0 (MH<sup>+</sup>)

【0708】

実施例218. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例213と同様の手法により、製造例187に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0 mg, 0.011 mmol)および3-トリフルオロメトキシフェニルボロニックアシッド(3.7 mg, 0.018 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.15 mg, 0.00027 mmol, 2.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 439.0 (MH<sup>+</sup>)

【0709】

実施例219. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (3'-トリフルオロビフェニル-3-イルメチル)-アミド

製造例220に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルアミド(4.0 mg, 0.012 mmol)、トルエン(1 mL)およびメタノール(0.25 mL)の混合物に、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.4 mg, 0.0012 mmol)および3-フルオロフェニルボロニックアシッド(1.7 mg, 0.012 mmol)を加え、70℃で4時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチル、酢酸を加え抽出し、飽和食塩水で洗

浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動層（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（0.47mg, 0.0010mmol, 8.3%）を得た。

MS m/e (ESI) 357.2 (MH<sup>+</sup>)

【0710】

実施例220. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジル-ベンジルアミド

製造例220に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルアミド（8.0mg, 0.023mmol）、ジクロロ（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ニッケル（II）（3.2mg, 0.0047mmol）およびテトラヒドロフラン（1mL）の混合物に、室温でベンジルマグネシウムクロリド（1.1Mテトラヒドロフラン溶液, 0.088mL, 0.094mmol）を加え、50℃で30分攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動層（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（2.1mg, 0.0045mmol, 19%）を得た。

MS m/e (ESI) 353.2 (MH<sup>+</sup>)

【0711】

実施例221. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジル-ベンジルアミド

実施例220と同様の手法により、製造例221に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-プロモベンジルアミド（8.0mg, 0.023mmol）から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（1.5mg, 0.0032mmol, 14%）を得た。

MS m/e (ESI) 353.3 (MH<sup>+</sup>)

【0712】

実施例222. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェネチル-ベンジルアミド

実施例220と同様の手法により、製造例221に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-プロモベンジルアミド（8.0mg, 0.023mmol）およびフェネチルマグネシウムクロリド（1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 0.094mL, 0.094mmol）から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（0.39mg, 0.00081mmol, 3.5%）を得た。

MS m/e (ESI) 367.3 (MH<sup>+</sup>)

【0713】

実施例223. 2-アミノ-N-(4-クロロ-5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例133に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド（21mg, 0.064mmol）およびN,N-ジメチルホルムアミド（1mL）の混合物に、N-クロロスクシンイミド（13mg, 0.096mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動層（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（7.4mg, 0.016mmol, 24%）を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH<sup>+</sup>)

【0714】

実施例224. 2-アミノ-5-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例223の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（1.7mg, 0.0036mmol, 5.6%）を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH<sup>+</sup>)

【0715】

実施例225. 2-アミノ-5-クロロ-N-(4-クロロ-5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例223の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0030mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.0 ( $MH^+$ )

【0716】

実施例226. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシー-3-クロロ-ベンジルアミド

実施例223と同様の手法により、実施例3に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(200mg, 0.54mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(29mg, 0.057mmol, 10%)を得た。

MS m/e (ESI) 403.1 ( $MH^+$ )

【0717】

実施例227. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-シクロプロピルメトキシ-ベンジルアミド

製造例188に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(87mg, 0.31mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.31mL, 0.31mmol)を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣(93mg)の一部(5.0mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、室温でシクロプロピルメチルブロミド(2.7mg, 0.020mmol)および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、同温で3時間攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.50mg, 0.0034mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 333.0 ( $MH^+$ )

【0718】

実施例228. 2-アミノ-N-(3-(2-プロチニルオキシ)ベンジル)-ニコチナミド

実施例227と同様の手法により、製造例223に記載の2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド(12mg, 0.050mmol)および1-ブロモ-2-ブチン(6.6mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.0mg, 0.024mmol, 4.9%)を得た。

MS m/e (ESI) 296.3 ( $MH^+$ )

【0719】

実施例229. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-メチル-ニコチナミド

実施例220と同様の手法により、製造例225に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-クロロ-ニコチナミド(6.5mg, 0.018mmol)およびメチルマグネシウムブロミド(0.93Mテトラヒドロフラン溶液, 0.12mL, 0.11mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.38mg, 0.0082mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 348.5 ( $MH^+$ )

【0720】

実施例230. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

エチレングリコール(0.7mL)に水素化ナトリウム(3.1mg, 0.078mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(4.0mg, 0.011mmol)を順次加え、65°Cで2時間攪拌した。90°Cでさらに攪拌後、室温まで放冷した。反応液に水、ジクロロメタンおよび飽和塩化アンモニウム

水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動層（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（0.26mg, 0.00052mmol, 4.7%）を得た。

MS m/e (ESI) 386.2 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0721】

##### 実施例231. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシニコチナミド

エタノール（0.5mL）に水素化ナトリウム（70mg, 1.7mmol, 60% in oil）、触媒量のヨウ化銅（I）、製造例224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド（30mg, 0.17mmol）を順次加え、110℃で3時間攪拌後、80℃で終夜攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよび29%アンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和した。水層にジクロロメタンを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣（35mg）の一部（10mg）および4-ベンジルオキシベンジルアミン（10mg, 0.047mmol）から実施例43と同様の手法により、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（3.4mg, 0.0069mmol, 14%）を得た。

MS m/e (ESI) 378.5 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0722】

##### 実施例232. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-プロポキシニコチナミド

実施例231と同様の手法により、製造例224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド（8.6mg, 0.050mmol）およびプロパンノール（0.5mL）から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（1.5mg, 0.0030mmol, 5.9%）を得た。

MS m/e (ESI) 406.6 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0723】

##### 実施例233. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(3-メトキシプロポキシ)-ニコチナミド

実施例231と同様の手法により、製造例224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド（8.6mg, 0.050mmol）および3-メトキシプロパンノール（0.5mL）から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（0.65mg, 0.0012mmol, 2.4%）を得た。

MS m/e (ESI) 422.5 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0724】

##### 実施例234. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-2-イルメチル)-6-プロポキシニコチナミド

実施例231と同様の手法により、製造例224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド（17mg, 0.096mmol）、プロパンノール（0.5mL）およびC-（5-フェノキシ-2-イル）-メチルアミン（20mg, 0.097mmol）から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（5.3mg, 0.011mmol, 11%）を得た。

MS m/e (ESI) 384.1 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0725】

##### 実施例235. 2-アミノ-6-イソプロポキシ-N-(5-フェノキシ-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例231と同様の手法により、製造例224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド（17mg, 0.096mmol）、イソプロパンノール（0.5mL）およびC-（5-フェノキシ-2-イル）-メチルアミン（20mg, 0.097mmol）から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（4.3mg, 0.0086m

mol, 9.0%)を得た。

MS m/e (ESI) 384.2 (MH<sup>+</sup>)

【0726】

実施例236. 2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-ニコチナミド

実施例231と同様の手法により、製造例224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(1.7mg, 0.096mmol)、テトラヒドロフラン-2-イルメタノール(0.5mL)およびC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(2.0mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.6mg, 0.030mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 426.2 (MH<sup>+</sup>)

【0727】

実施例237. 2-アミノ-6-(3-メチル-2-ブテンイル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例231と同様の手法により、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(3.0mg, 0.083mmol)およびトリプチル(3-メチル-2-ブテンイル)チン(0.084mL, 0.25mmol)から、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.71mg, 0.0014mmol, 1.7%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH<sup>+</sup>)

【0728】

実施例238. 2-アミノ-6-シクロプロピル-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例178に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-6-ビニル-ニコチナミド(6.0mg, 0.017mmol)およびトルエン(0.5mL)の混合物に氷冷下、ジヨードメタン(0.0055mL, 0.068mmol)およびジエチルジンク(1.1Mトルエン溶液, 0.046mL, 0.051mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.40mg, 0.0083mmol, 4.9%)を得た。

MS m/e (ESI) 366.1 (MH<sup>+</sup>)

【0729】

実施例239. 2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(1.5mg, 0.042mmol)、メチルプロパルギルエーテル(3.5mg, 0.050mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.023mL, 0.13mmol)、ピリジン(0.011mL, 0.13mmol)、触媒量のヨウ化銅(I)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(9.6mg, 0.0083mmol)およびN-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を、120℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に水およびジクロロメタンを加え抽出し、有機層をメンブランフィルターを用いてろ過した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0030mmol, 7.2%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH<sup>+</sup>)

【0730】

実施例240. 2-アミノ-6-(1-ペンチニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例239と同様の手法により、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol)および1-ペンチン(3.4mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.70mg, 0.00014mmol, 3.3%)を得た。

MS m/e (ESI) 392.2 (MH<sup>+</sup>)

## 【0731】

実施例241. 2-アミノ-6-(3-ジメチルアミノ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例239と同様の手法により、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol)および1-ジメチルアミノ-2-プロピン(4.2mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.00mg, 0.00019mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 407.2 (MH<sup>+</sup>)

## 【0732】

実施例242. 2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-(Z)-プロペニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例239に記載の2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(11mg, 0.028mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、キノリン(5.4mg, 0.042mmol)およびリンドラー触媒(5.0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルを用いてろ過後、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(4.4mg, 0.0086mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 396.5 (MH<sup>+</sup>)

## 【0733】

実施例243. 2-アミノ-6-(3-メトキシ-プロピル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例242に記載の2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-(Z)-プロペニル)-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(3.0mg, 0.0059mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、トリエチルアミン(3.6mg, 0.036mmol)および10%パラジウム-カーボン(50%含水, 5mg)を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.48mg, 0.00094mmol, 16%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.3 (MH<sup>+</sup>)

## 【0734】

実施例244. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-プロピオニックアシッド

実施例192と同様の手法により、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(±)-O-メチルセリン(99mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(5.5mg, 0.0099mmol, 12%)を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 (MH<sup>+</sup>)

## 【0735】

実施例245. (±) -2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-プロピオニックアシッド

実施例192と同様の手法により、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(±)-フェニルアラニン(140mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(11mg, 0.019mmol, 23%)を得た。

MS m/e (ESI) 489.1 ( $MH^+$ )

## 【0736】

実施例246. (±) -2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-4-メチル-ペンタノイックアシッド

実施例192と同様の手法により、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(D)-ロイシン(110mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(6.8mg, 0.012mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 455.2 ( $MH^+$ )

## 【0737】

実施例247. (±) -2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-(R)-3-ヒドロキシ-ブチリックアシッド

実施例192と同様の手法により、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(L)-スレオニン(99mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(12mg, 0.022mmol, 26%)を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 ( $MH^+$ )

## 【0738】

実施例248. (±) -2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-ペントタンジオイックアシッド

実施例192と同様の手法により、実施例117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(±)-グルタミン酸(122mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.7mg, 0.0029mmol, 3.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 471.4 ( $MH^+$ )

## 【0739】

実施例249. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N'-メトキシ-キノリン-6-カルボキサミジン

製造例226に記載のキノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミド(57mg, 0.15mmol)およびアセトニトリル(3mL)の混合物に、2-(プロモメチル)ナフタレン(200mg, 0.94mmol)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで3回洗った。得られた粗生成物(57mg)の一部(29mg)、メトキシリルアミン塩酸塩(2.9mg, 0.035mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.035mL, 0.035mmol)およびN-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を、室温で25分攪拌した。反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物の2トリフルオロ酢酸塩(1.9mg, 0.0030mmol, 6.4%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.5 ( $MH^+$ )

## 【0740】

実施例250. N<sup>4</sup>- (4-ベンジルオキシーベンジル) -ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジアミン

実施例176に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-チオニコチナミド(3.0 mg, 0.083 mmol)およびトルエン(1 mL)の混合物に、ベンジルプロミド(0.044 mL, 0.37 mmol)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで2回洗った。得られた粗生成物(3.3 mg)の一部(1.3 mg)、シアナミド(2.0 mg, 0.48 mmol)およびN-メチルピロリジノン(1 mL)の混合物を、120℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物の2トリフルオロ酢酸塩(0.75 mg, 0.0013 mmol, 4.2%)を得た。

MS m/e (ESI) 358.2 (M<sup>+</sup>)

## 【0741】

実施例251. N-(4-ベンジルオキシーベンジル)-N'-シアノーキノリン-6-カルボキサミジン

製造例226'に記載のキノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシーベンジルアミド(5.7 mg, 0.15 mmol)およびトルエン(2 mL)の混合物に、ベンジルプロミド(0.089 mL, 0.74 mmol)を加え、加熱還流下、90分攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで2回洗った。得られた粗生成物(7.2 mg)の一部(1.6 mg)、シアナミド(2.0 mg, 0.48 mmol)およびN-メチルピロリジノン(1 mL)の混合物を、120℃で2.5時間攪拌した。放冷後、反応液をメンブランフィルターによりろ過し、ろ液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.76 mg, 0.0015 mmol, 4.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 393.5 (M<sup>+</sup>)

## 【0742】

実施例252. 2-(3-ベンジルオキシフェニル)-1-キノリン-6-イル-エタン

窒素雰囲気下、製造例225に記載の1-キノリン-6-イル-エタノン(1.71 mg, 1 mmol)、1-ベンジルオキシ-3-プロモ-ベンゼン(2.89 mg, 1 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(3 mg, 0.0052 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(5 mg, 0.009 mmol)、カリウムtert-ブトキシド(2.36 mg, 2.1 mmol)およびテトラヒドロフラン(1.5 mL)を70℃で7時間攪拌した。室温下、反応溶液にシリカゲル(8.0 mL)を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:6)にて濾過し、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物の残渣(0.191 g)を得た。この残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:10)にて精製し、黄色油状の残渣(0.98 mg)を得た。さらに、この残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8.5:1.5)にて精製し、標記化合物(5.0 mg, 0.14 mmol, 14%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.51 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.89-6.91 (1H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.25 (1H, t, J=4.4 Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.50-8.53 (1H, m), 8.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.02 (1H, m).

## 【0743】

実施例253. 2-(3-フェノキシフェニル)-1-キノリン-6-イル-エタノン

実施例252と同様の手法により、窒素雰囲気下、製造例225に記載の1-キノリン

-6-イルーエタノン (1.71 mg, 1 mmol)、1-フェノキシ-3-プロモーベンゼン (2.74 mg, 1.1 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン) パラジウム(1.0 mg, 0.0187 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン (12.5 mg, 0.0225 mmol)、カリウムtert-ブトキシド (2.36 mg, 2.1 mmol) およびテトラヒドロフラン (1.5 mL) を70°Cで6時間攪拌し、標記化合物 (6.4 mg, 0.189 mmol, 19%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.56 (2H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.49-8.52 (1H, m), 8.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.02 (1H, m).

#### 【0744】

#### 実施例254. 6-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)-キノリン

窒素雰囲気下、キノリン-6-オール (3.7 mg, 0.25 mmol)、1-ベンジルオキシ-4-クロロメチルベンゼン (7.0 mg, 0.30 mmol) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液にカリウムtert-ブトキシド (4.3 mg, 0.38 mmol) を加え、室温下13時間攪拌した。この反応溶液を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物 (7.4 mg, 0.217 mmol, 86%) を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.16 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.05-7.09 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.38-7.46 (5H, m), 7.46-7.51 (4H, m), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J=8.4, 0.8 Hz), 8.74 (1H, dd, J=4.0, 1.6 Hz).

#### 【0745】

#### 実施例255. 6-(3-フェノキシベンジルスルファニル)-キノリン

窒素雰囲気下、(3-フェノキシフェニル)-メタノール (2.0 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、カリウムtert-ブトキシド (1.35 g, 1.2 mmol) を加えた後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (2.48 g, 1.3 mmol) を加え、室温にて21時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル (2.00 mL) で抽出し、飽和食塩水 (1.50 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、淡黄色油状物 (3.97 g) の残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、トルエン-4-スルホニックアシッド 3-フェノキシベンジルエステル (2.93 g, 8.27 mmol, 82%) を白色固体として得た。

窒素雰囲気下、製造例228に記載のジチオカーボニックアシッド O-エチルエステル S-キノリン-6-イルエステル (5.0 mg, 0.201 mmol)、トルエン-4-スルホニックアシッド 3-フェノキシベンジルエステル (1.10 mg, 0.313 mmol) およびメタノール (1 mL) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、カリウムtert-ブトキシド (1.35 mg, 1.20 mmol) を加え、室温にて24時間攪拌した。この反応溶液を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物 (3.9 mg, 0.114 mmol, 57%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.36 (2H, s), 6.85-6.90 (3H, m), 7.02-7.03 (1H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 7.20-7.22 (1H, m), 7.27-7.34 (3H, m), 7.49 (1H, dd, J=8.4, 4.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.84-7.85 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.18-8.20 (1H, m), 8.84-8.85 (1H, m).

#### 【0746】

#### 実施例256. 2-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

窒素雰囲気下、2-アミノ-ニコチニックアシッド (2.1 mg, 0.15 mmol)、製造例255に記載のC-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (3.6 mg, 0.15 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (

ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(8.6 mg, 0.195 mmol)、トリエチルアミン(0.065 mL, 0.45 mmol)のジメチルスルホキシド(1 mL)の溶液を室温下17時間攪拌した。この反応溶液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)により精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(17.7 mg, 0.037 mmol, 24.9%)を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

【0747】

実施例257. 2-アミノ(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例256と同様の手法により、2-アミニコチニックアシッド(2.1 mg, 0.15 mmol)および製造例257に記載のC-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(3.6 mg, 0.15 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(31.1 mg, 0.07 mmol, 43.7%)を淡褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

【0748】

実施例258. 6-アミノ-N-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例256と同様の手法により、6-アミニコチニックアシッド(2.1 mg, 0.15 mmol)および製造例259に記載のC-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(33.5 mg, 0.15 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(26.6 mg)を淡黄色油状物として得た後、薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて再精製し、標記化合物(7.8 mg, 0.023 mmol, 15.1%)を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 344(MH<sup>+</sup>)

【0749】

実施例259. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例256と同様の手法により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(27.4 mg, 0.15 mmol)および製造例259に記載のC-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(33.5 mg, 0.15 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(10.7 mg, 0.021 mmol, 14.3%)を褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>)

【0750】

実施例260. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンジル)-ニコナミド

窒素雰囲気下、製造例227で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシベンゾニトリル(100 mg, 0.371 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(75 mg, 1.98 mmol)を少しづつ加えた後、24時間攪拌した。さらに、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(75 mg, 1.98 mmol)を少しづつ加えた後、50-60℃で3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に酢酸エチル(10 mL)およびメタノール(5 mL)を少しづつ加えた後、NHシリカゲル(50 mL)を加え、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて淡黄色油状の残渣(73 mg)を得た。この残渣を再度NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシベンジルアミン(30 mg, 0.11 mmol, 30%)を淡黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミニコチニックアシッド(1.6 mg, 0.116 mm

o 1)、4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシベンジルアミン(1.5 mg, 0.0549 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(5.5 mg, 0.124 mmol)、トリエチルアミン(0.08 mL, 0.574 mmol)のジメチルスルホキシド(4 mL)溶液を室温にて24時間攪拌した。反応溶液に水(100 mL)と飽和食塩水(50 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で2回抽出し、2回水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、ろ液を減圧留去して、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシベンジル)-ニコチナミドを淡黄色油状物として得た。このものをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついでヘキサン:酢酸エチル=3:7)にて精製し、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシベンジル)-ニコチナミド(9.4 mg, 0.0239 mmol, 43.5%)を淡黄色油状物として得た。得られた2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシベンジル)-ニコチナミド(7.8 mg, 0.0198 mmol)および2M塩酸(2 mL)のメタノール(3 mL)溶液を、室温下21時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム(600 mg, 7.14 mmol)を加えて塩基性とし、濾過、減圧留去した後、得られた残渣を薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=5:95)にて精製し、標記化合物(2.0 mg, 0.0057 mmol, 29%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 350(MH<sup>+</sup>)

#### 【0751】

実施例261. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-クロロベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例8と同様の手法を用いて、製造例8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-クロロベンジルクロリドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0752】

実施例262. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例8と同様の手法を用いて、製造例8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-フルオロベンジルプロミドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0753】

実施例263. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例8と同様の手法を用いて、製造例8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよびメタンスルホニックアシッド ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルエステルから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0754】

実施例264. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド(100 mg, 0.577 mmol)、製造例231に記載の3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン(112 mg, 0.635 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(3.06 mg, 0.693 mmol)およびトリエチルアミン(0.12 mL, 0.87 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、室温にて3時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をNHシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）にて精製し、標記化合物（153mg, 80.1%）を白色固体物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.4Hz), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

### 【0755】

#### 実施例265. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミド

実施例264と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（100mg、0.577mmol）および製造例234に記載の3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン（93mg, 0.577mmol）から標記化合物（150mg, 0.475mmol, 82.2%）を白色固体物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 7.20-7.46(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

### 【0756】

#### 実施例266. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-シクロペンチリデンメチルベンジルアミド

実施例264と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（100mg、0.577mmol）および製造例236に記載の3-シクロペンチリデンメチル-ベンジルアミン（108mg, 0.577mmol）から標記化合物（150mg, 0.457mol, 79.3%）を白色固体物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65-1.79(4H, m), 2.47-2.58(4H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.36(1H, s), 6.54(1H, t, J=5.6Hz), 7.20-7.35(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

### 【0757】

#### 実施例267. 6-キノリンカルボキシリックアシッド (5-(2-メチルプロペニル)チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例264と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（15mg、0.083mmol）および製造例242に記載のC-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン（14mg, 0.083mmol）から標記化合物（15mg, 0.0466mmol, 56.1%）を白色固体物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.83(2H, d, J=5.2Hz), 6.33(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.2Hz), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 6.96(1H, d, J=3.6Hz), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

### 【0758】

#### 実施例268. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-イソブチルベンジルアミド

実施例264と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド（60mg、0.356mmol）および製造例243に記載の3-イソブチルベンジルアミン（58mg, 0.356mmol）から標記化合物（75mg, 0.236mol, 66.2%）を白色固体物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.87(1H, dq, J=7.6Hz, 6.8Hz), 2.48(2H, d, J=7.6Hz), 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 6.52(1H, t, J=6.0Hz), 7.10-7.30(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.

0Hz).

【0759】

実施例269. 6-アミノ-N-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

6-アミノニコチニックアシッド(35mg, 0.251mmol)、製造例248に記載のC-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン(45mg, 0.251mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(133mg, 0.301mmol)およびトリエチルアミン(0.042mL, 0.301mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、標記化合物(50mg, 0.167mmol, 66.6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.44–0.52(2H, m), 0.76–0.84(2H, m), 1.45–1.55(1H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 4.76(2H, s), 5.53(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.21(1H, d, J=5.6Hz), 6.49(1H, d, J=8.8Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 6.66(1H, d, J=3.6Hz), 6.83(1H, d, J=3.6Hz), 7.88(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.48(1H, d, J=2.4Hz).

【0760】

実施例270. 2-アミノ-N-(5-(2,2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

実施例269と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(19mg, 0.138mmol)および製造例249に記載のC-(5-(2,2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン(30mg, 0.138mmol)から標記化合物(25mg, 0.0742mol, 53.8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.42–0.46(2H, m), 0.61–0.66(2H, m), 0.83–0.88(4H, m), 1.16–1.23(1H, m), 1.96–2.03(1H, m), 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.34(3H, s), 6.58(1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.84(1H, d, J=3.2Hz), 6.92(1H, d, J=3.2Hz), 7.57(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.16(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

【0761】

実施例271. (4-tert-ブチルベンジル)-キナゾリン-4-イルアミン

製造例250に記載の4-クロロ-キナゾリン(8mg, 0.049mmol)の1-メチル-2-ピロリドン(0.5mL)溶液に、4-tert-ブチルベンジルアミン(10μl, 0.059mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(17μl, 0.098mmol)を加え、160℃にて5時間攪拌した。反応混合物をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(16.5mg, 0.041mmol, 72%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 292.20(MH<sup>+</sup>)

【0762】

実施例272. (4-ベンジルオキシベンジル)-キナゾリン-4-イルアミン

実施例271と同様の手法で、製造例250に記載の4-クロロ-キナゾリン(9mg, 0.055mmol)および製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(12mg, 0.055mmol)から標記化合物(9.63mg, 0.021mmol, 38%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 342.27(MH<sup>+</sup>)

【0763】

実施例273. フロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例166と同様の手法により、製造例271に記載のフロ[2,3-b]ピリジン-

5-カルボキシリックアシッド エチルエステル (33 mg, 0.17 mmol) からフロ [2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (31 mg) をリチウム塩として得た。

得られたフロ [2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (31 mg) のリチウム塩 (17 mg) および製造例35に記載のC- (5-フェノキシ-2-イル)-メチルアミン (23 mg, 0.11 mmol) から標記化合物 (28 mg, 8.0 μmol, 79%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.9Hz), 6.52 (1H, d, J=3.8Hz), 6.82 (1H, d, J=3.7Hz), 7.09-7.17 (4H, m), 7.39 (2H, t, J=8.4Hz), 8.21 (1H, d, J=2.6Hz), 8.58 (1H, d, J=2.2Hz), 8.79 (1H, d, J=2.2Hz), 9.34 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0764】

#### 実施例274. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリック アシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例276に記載のC- (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (104 mg, 0.434 mmol) とイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (77 mg, 0.477 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に室温でベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (250 mg, 0.564 mmol) とトリエチルアミン (181 μL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=40/1)で精製し、標記化合物 (149 mg, 89%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.3Hz), 6.59 (1H, dd, J=1.1, 3.7Hz), 6.83 (1H, d, J=3.7Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=8.1Hz), 7.40 (1H, t, 8.1Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 8.05 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.23 (1H, t, J=5.5Hz).

#### 【0765】

#### 実施例275. 2, 6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例97に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド (0.15 g, 0.98 mmol)、トリエチルアミン (0.41 mL, 2.94 mmol) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.65 g, 1.47 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、室温で10分間攪拌した。次に、製造例274に記載のC- (5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン (304 mg, 1.47 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を加え、室温で14時間50分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物 (0.12 g, 0.35 mmol, 36%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.28 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.64-5.69 (2H, m), 6.10 (2H, br s), 6.22 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.96 (2H, br s), 7.08-7.14 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, t, J=5.2 Hz)

#### 【0766】

#### 実施例276. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例97に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド (173 mg, 1.13 mmol) のジメチルスルホキシド (15 mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (433 mg, 2.26 mmol)、1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール（346mg, 2.26mmol）および製造例51に記載のC-（5-ベンジルチオフェン-2-イル）-メチルアミン（230mg, 1.13mmol）を加え、室温で16時間30分攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒（酢酸エチル）で溶出して標記化合物（114mg, 0.34mmol, 30%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.70 (2H, br s), 5.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.39 (2H, br s), 6.55 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.67-6.95 (2H, m), 7.09-7.25 (5H, m), 7.38 (1H, d, J=8.4 Hz).

### 【0767】

#### 実施例277. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例68に記載のC-（1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イル）-メチルアミン（59mg, 0.287mmol）および製造例14に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド（50mg, 0.287mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（3mL）溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（152mg, 0.344mmol）およびトリエチルアミン（80μL, 0.574mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（49mg, 47%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.59 (2H, d, J=5.6Hz), 5.03 (2H, s), 6.26-6.27 (1H, m), 6.66-6.67 (1H, m), 6.74-6.75 (1H, m), 6.81-6.84 (1H, m), 6.92-6.94 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 8.31 (1H, brs), 8.37-8.40 (1H, m), 8.53-8.59 (2H, m), 9.03-9.05 (1H, m).

### 【0768】

#### 実施例278. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチンアミド

製造例97に記載の2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッド（200mg, 1.3mmol）、トリエチルアミン（0.54mL, 3.87mmol）およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（862mg, 1.95mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（20mL）に加え、室温で20分間攪拌した。次に、製造例252に記載の4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン（453mg, 1.96mmol）を加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒（酢酸エチル）で溶出して標記化合物（147mg, 0.40mmol, 31%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.30 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.89-7.02 (4H, m), 7.16-7.28 (4H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1H, t, J=6.0 Hz).

### 【0769】

#### 実施例279. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例97に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド（109mg, 0.71mmol）のジメチルスルホキシド（10mL）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（272mg, 1.42mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（217mg, 1.42mmol）および実施例137に記載のC-（5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イル）メチルアミン（156mg, 0.7

1 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(157mg, 0.44mmol, 62%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.53 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.69 (2H, br s), 5.03 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.08 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.46 (3H, br), 6.59 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.31-7.44 (6H, m).

### 【0770】

#### 実施例280. (6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-ベンジルカルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-アセティック アシッド

窒素雰囲気下、製造例225に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-クロロニコチナミド(454mg, 1.25mmol)にグリシン(935mg, 12.5mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデケ-7-エン(1.86mL, 12.5mmol)を加え、130℃にて6時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド(35mL)を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター(Whatman Inc.)で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(287mg, 0.551mmol, 44%)を得た。

MS m/e (ESI) 406.91 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.82-4.00 (2H, m), 4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.06 (2H, s), 5.77-5.88 (1H, m), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.42 (5H, m), 7.68-7.80 (1H, m).

### 【0771】

#### 実施例281. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-ニコチンアミド

製造例275に記載の2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸(100mg, 0.55mmol)および製造例280に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(170mg, 0.82mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(290mg, 0.66mmol)およびトリエチルアミン(0.23mL, 1.7mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物(150mg, 0.40mmol, 73%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.32 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=5.9Hz), 5.14 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=7.9Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (2H, br s), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (1H, ddd, J=7.5, 4.8, 1.1Hz), 7.47 (1H, d, J=7.9Hz), 7.80 (1H, td, J=7.6, 1.8Hz), 7.94 (1H, d, J=8.1Hz), 8.54-8.56 (1H, m), 8.87 (1H, t, J=5.9Hz).

### 【0772】

#### 実施例282. [1,5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例14に記載の[1,5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(20mg, 0.115mmol)および製造例37に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(51mg, 0.23mmol)のジメチルスルホキシド(9mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(102mg, 0.23mmol)およびトリエチルアミン(56μL, 0.43mmol)を加え、60℃で30分間攪拌し

た。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル系）、逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて順次精製し、標記化合物（8.6mg, 0.017mmol, .15%）を得た。

MS m/e (ESI) 379.76 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD3OD) δ (ppm): 4.71 (2H, d, J=6.4Hz), 6.38 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.02-7.09 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=8.8Hz), 8.56-8.61 (2H, m), 9.04 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.55-9.64 (1H, m).

#### 【0773】

##### 実施例283. 2-アミノ-N-(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メトキシメチルニコチンアミド

製造例275に記載の2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸(10mg, 0.055mmol)および製造例253に記載の4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン(19mg, 0.082mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(29mg, 0.066mmol)およびトリエチルアミン(0.022mL, 0.16mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(13mg, 0.033mmol, 60%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.32 (3H, s); 4.27 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=5.9Hz), 5.04 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=7.9Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (2H, br s), 7.16-7.22 (4H, m), 7.46 (2H, dd, J=8.7, 5.6Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1Hz), 8.85-8.88 (1H, m).

#### 【0774】

##### 実施例284. 2-アミノ-6-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェニ-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 395.22 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0775】

##### 実施例285. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.15 (2H, s), 5.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91-6.98 (4H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, dt, J=2.0, 7.6 Hz), 8.28 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.55-8.58 (1H, m).

#### 【0776】

##### 実施例286. 2, 6-ジアミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェニ-2-イルメチル)-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.42 (2H, d, J=6.0Hz), 5.66 (1H, d, J=8.4Hz), 6.11 (2H, brs), 6.55-6.59 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.02 (5H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.4Hz), 8.42 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0777】

##### 実施例287. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾフラン-2-イルメチルチオフェニ-2-イルメチル)-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.29 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 5.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.09 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J=0.8Hz), 6.92 (2H, s), 6.94 (2H, brs), 7.17-7.26 (2H, m), 7.47-7.64 (3H, m), 8.37 (1H, t, J=6.0Hz).

#### 【0778】

##### 実施例288. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾ[b]チオフェニ-2-イルメチル-

チオフェン-2-イルメチル) -ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDC13) δ (ppm): 4.39 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 5.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.09 (2H, brs), 6.78-6.84 (2H, m), 6.95 (2H, brs), 7.23-7.36 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, dd, J=0.8, J=6.0Hz), 7.85 (1H, dd, J=0.8, J=6.0Hz), 8.38 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0779】

実施例289. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾフラン-2-イルメチル) -ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDC13) δ (ppm): 4.18 (2H, s), 4.31 (2H, d, J=5.6Hz), 5.65 (1H, d, J=1.2, J=8.4Hz), 6.08 (2H, brs), 6.13-6.20 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.95 (2H, brs), 7.18-7.28 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=0.8, J=5.6Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4Hz), 8.23 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0780】

実施例290. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 378 (MH<sup>+</sup>)

## 【0781】

実施例291. 2, 6-ジアミノ-N-(4-フェノキシメチル) -ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDC13) δ (ppm): 4.51 (2H, brs), 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 5.06 (2H, s), 5.77 (1H, d, J=8.4Hz), 6.04 (1H, brs), 6.45 (2H, brs), 6.96-6.98 (3H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.34-7.43 (4H, m).

## 【0782】

実施例292. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル) -ベンジル) -ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDC13) δ (ppm): 3.46 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=5.6Hz), 5.38 (2H, s), 6.25 (1H, brs), 6.40 (2H, brs), 6.68-6.70 (1H, m), 6.77-6.81 (1H, m), 6.87-6.91 (1H, m), 7.26 (2H, s), 7.35-7.37 (2H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 8.16-8.18 (1H, m).

## 【0783】

実施例293. 2-アミノ-N-(5-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル) -チオフェン-2-イルメチル) -ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDC13) δ (ppm): 3.33 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 5.96 (2H, d, J=1.2Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz), 6.68-6.74 (2H, m), 6.77-6.84 (3H, m), 7.12 (2H, brs), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 8.97 (1H, t, J=6.0Hz).

## 【0784】

実施例294. キノリン-6-カルボキシリック アシッド (5-(2-フルオローフェノキシ) -チオフェン-2-イルメチル) -アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDC13) δ (ppm): 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 6.47 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.16-7.26 (3H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, J=8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.95-8.98 (1H, m), 9.35 (1H, t, J=6.0Hz).

## 【0785】

実施例295. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ) -チオフェン-2-イルメチル) -ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDC13) δ (ppm): 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.43-6.52 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, J=5.2Hz).

## 【0786】

実施例296. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS m/e (ESI) 396.28 ( $\text{MH}^+$ )

【0787】

実施例297. 6-アミノ-N-(5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.68 (2H, d, J=5.6Hz), 4.78 (2H, s), 6.27 (1H, brs), 6.38-6.40 (1H, m), 6.49-6.52 (1H, m), 6.74-6.75 (1H, m), 7.08-7.10 (2H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.88-7.91 (1H, m), 8.48-8.49 (1H, m).

【0788】

実施例298. キノリン-6-カルボキシリック アシッド (5-ピリジン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.20 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=5.6Hz), 6.77 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 7.22 (1H, dd, J=5.2, J=7.6Hz), 7.31 (1H, d, J=7.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 7.71 (1H, ddd, J=1.6, J=7.6, J=7.6Hz), 8.07 (1H, d, J=8.0Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, J=8.0Hz), 8.42-8.51 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.2, J=4.0Hz), 9.32 (1H, t, J=5.6Hz).

【0789】

実施例299. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-((ピラジン-2-イルメチル)-アミノ)-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 433.15 ( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.33 (2H, d, J=5.6Hz), 4.68 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=8.4Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.15 (3H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.82-7.94 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=2.4Hz), 8.60 (1H, dd, J=2.4, 1.2Hz), 8.67 (1H, d, J=1.2Hz), 8.69-8.79 (1H, m).

【0790】

実施例300. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-((ピリジン-2-イルメチル)-アミノ)-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 432.17 ( $\text{MH}^+$ )

【0791】

実施例301. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-エチルアミノ)-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 539.47 ( $\text{MH}^+$ )

【0792】

実施例302. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンジル)-ニコチニアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.28 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.04 (2H, s), 5.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.05 (2H, br s), 6.89-6.99 (4H, m), 7.13-7.21 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.26 (1H, t, J=6.0 Hz).

【0793】

実施例303. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS m/e (ESI) 400.51 ( $\text{MH}^+$ )

【0794】

実施例304. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.46 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.64-4.66 (2H, m),

6.32(1H, br s), 6.39(1H, d, J=3.8Hz), 6.47(2H, br s), 6.71(1H, d, J=7.9Hz), 6.74(1H, d, J=3.8Hz), 7.08-7.13(3H, m), 7.31-7.35(2H, m), 7.62(1H, d, J=7.9Hz).

## 【0795】

実施例305. キノリン-6-カルボキシリック アシッド (5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル) -アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 5.95 (2H, s), 6.69-6.75 (2H, m), 6.78-6.87 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J=4.4, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, J=8.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.6, J=4.4Hz), 9.31 (1H, t, J=6.0Hz).

## 【0796】

実施例306. 2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>)

## 【0797】

実施例307. 2-アミノ-N-(5-ベンゾフラン-5-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 407.85 (MH<sup>+</sup>)

## 【0798】

実施例308. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド 4-フェノキシメチル-ベンジルアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.76 (2H, d, J=6Hz), 5.07 (2H, s), 6.94-6.99 (3H, m), 7.27-7.31 (3H, m), 7.43-7.45 (4H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 8.37-8.40 (1H, m), 8.50 (1H, brs), 8.55-8.60 (1H, m), 9.05-9.06 (1H, m).

## 【0799】

実施例309. 2-アミノ-N-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.45 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 5.38 (2H, s), 6.23 (1H, brs), 6.39 (2H, brs), 6.69-6.71 (1H, m), 6.80-6.82 (1H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 8.15-8.15 (1H, m).

## 【0800】

実施例310. 2-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.44 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.66 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.25-6.34 (1H, m), 6.38 (2H, br s), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.82 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.20-7.27 (3H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.0 Hz).

## 【0801】

実施例311. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>)

## 【0802】

実施例312. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>)

## 【0803】

実施例313. 2-アミノ-N-(4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

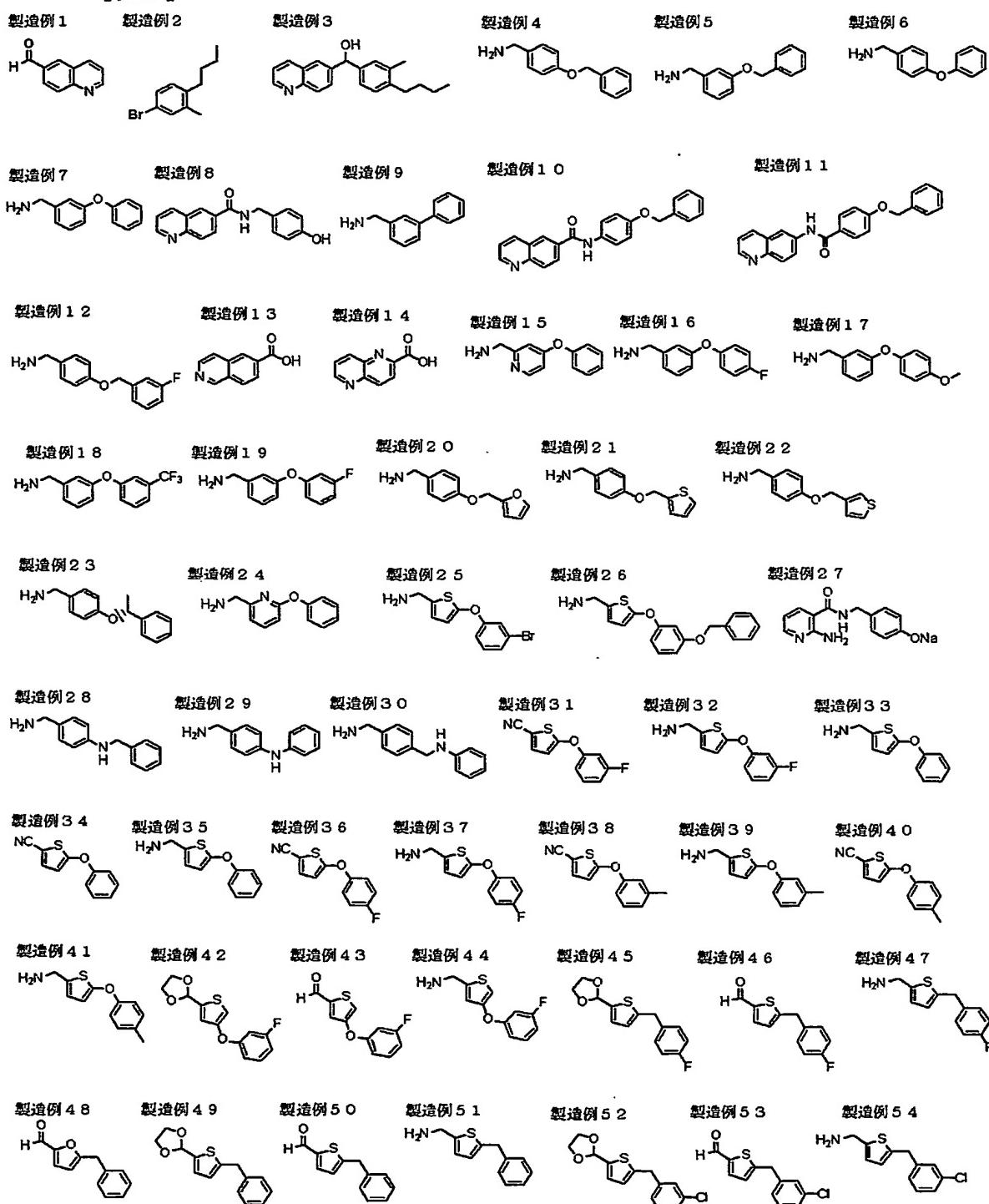
MS m/e (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>)

## 【0804】

以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表6～表23に示す。

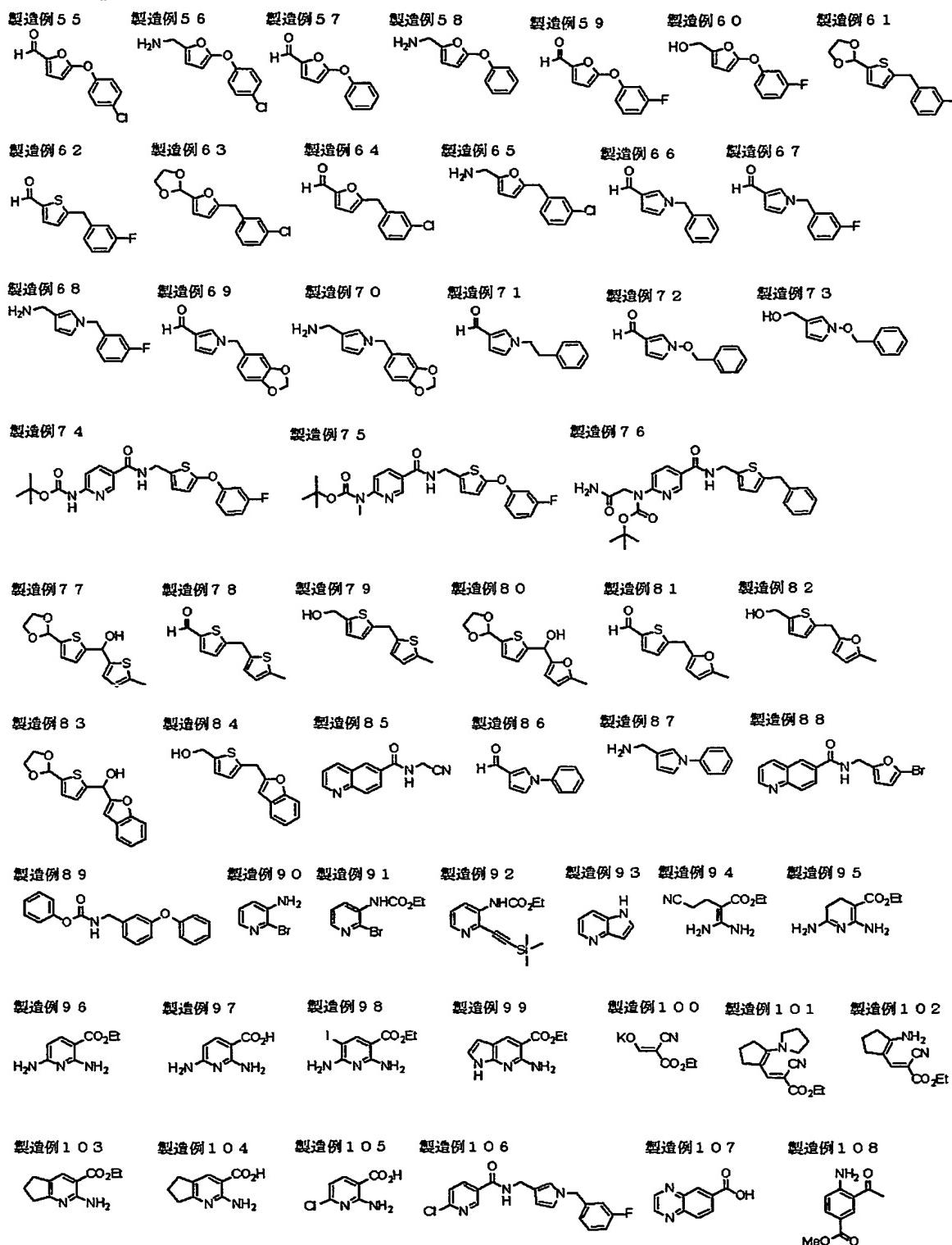
## 【0805】

【表6】



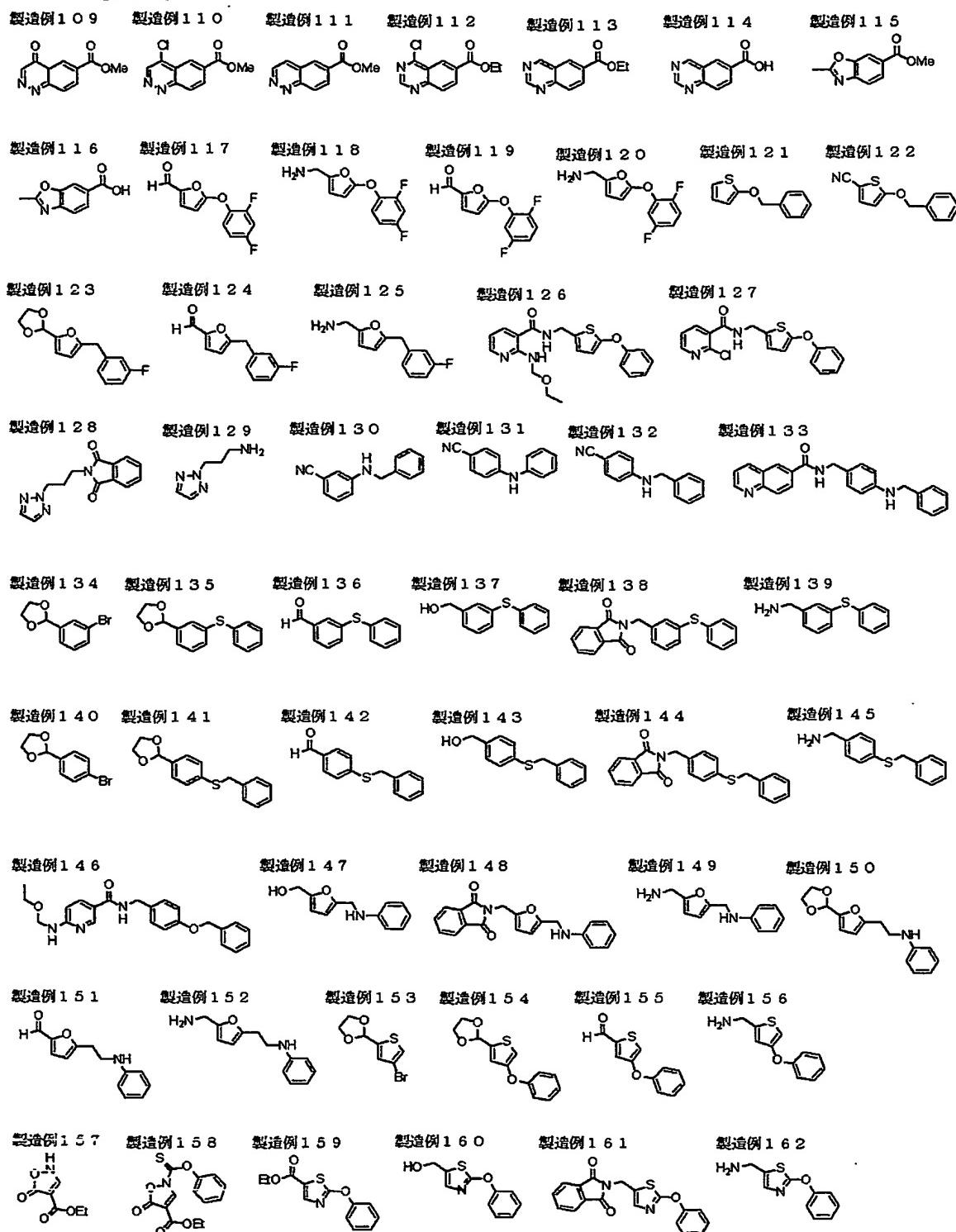
## 【0806】

【表 7】



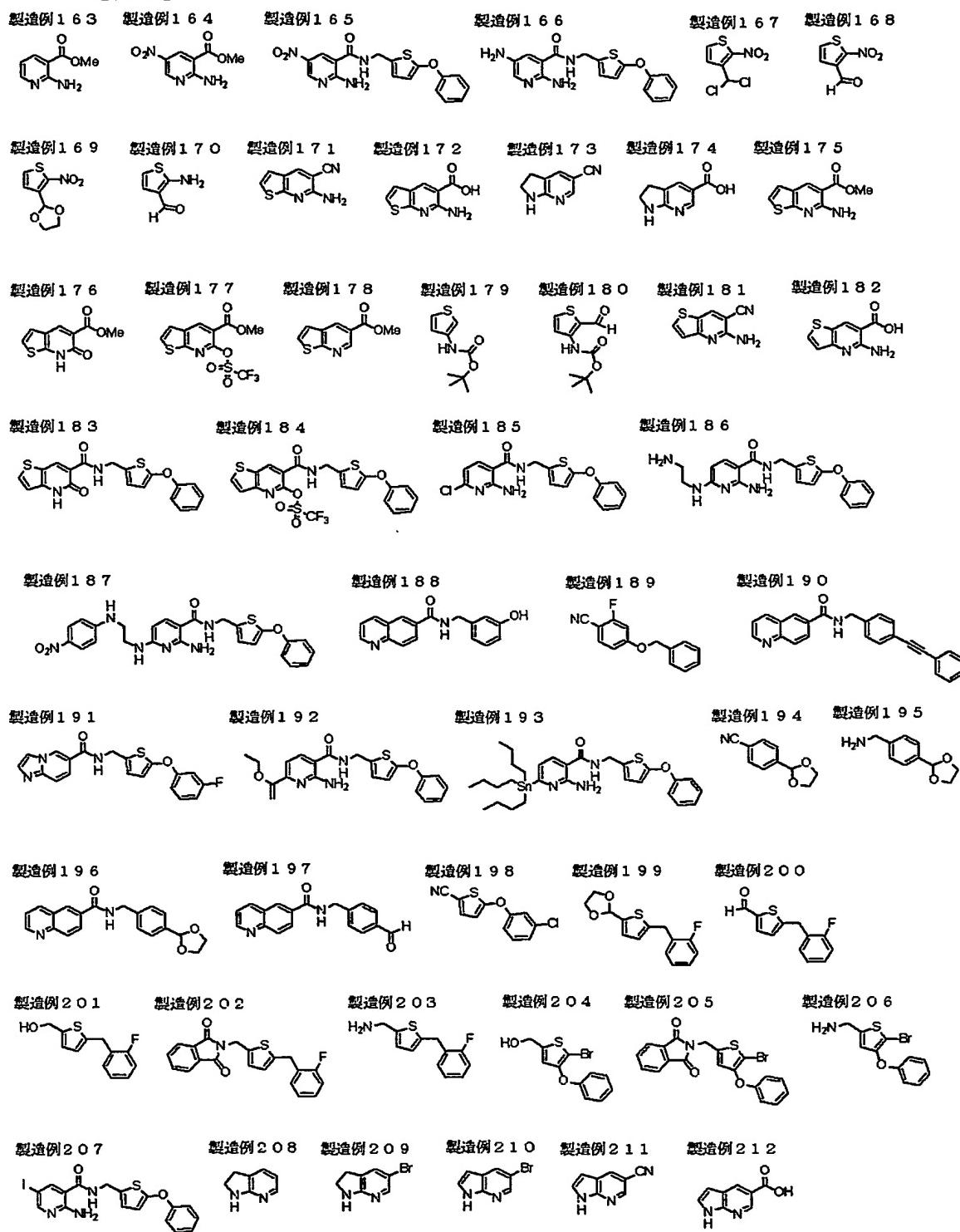
【0807】

【表8】



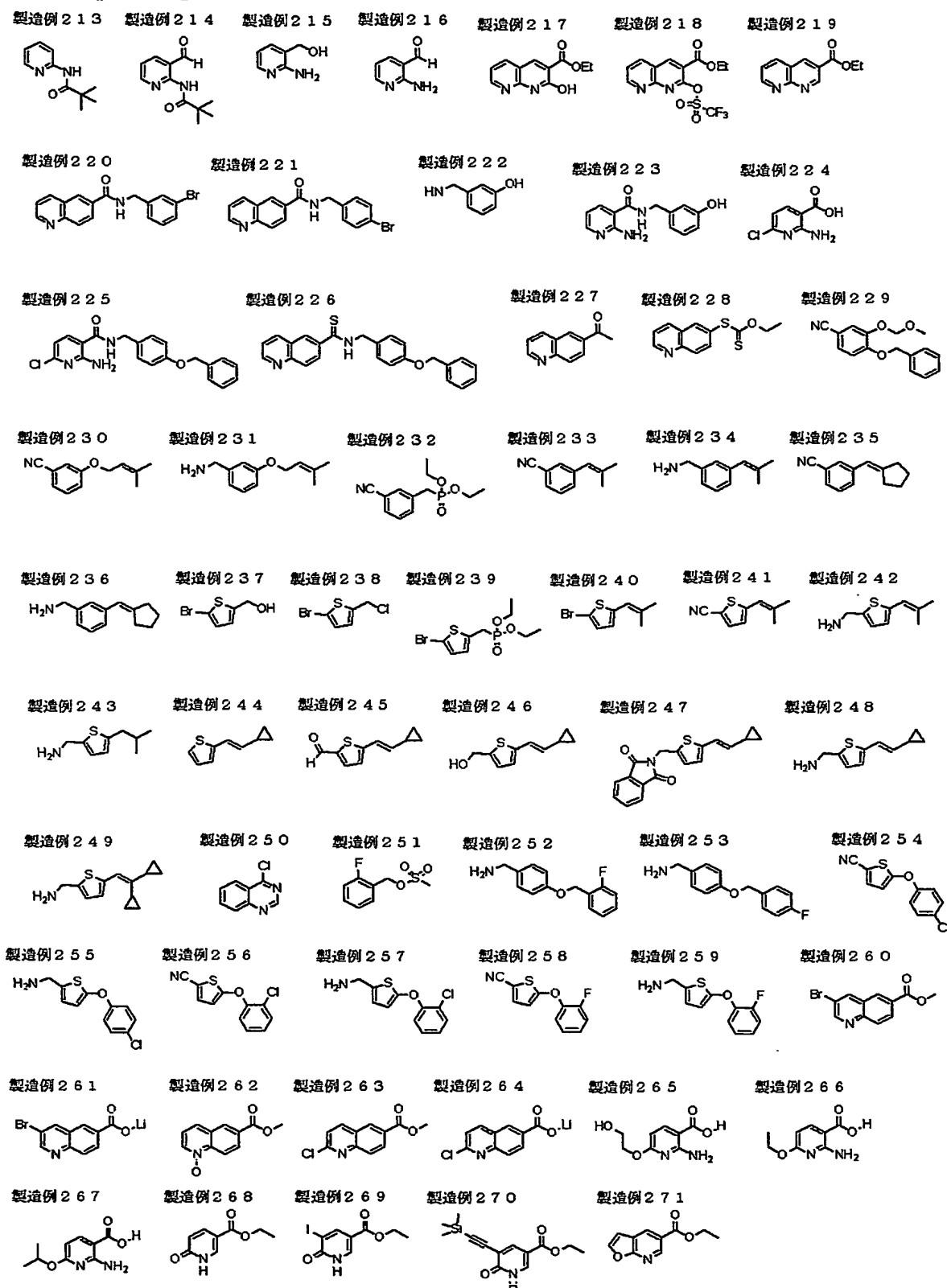
【0808】

【表9】



【0809】

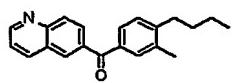
【表10】



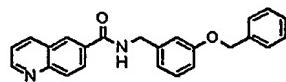
【0810】

【表11】

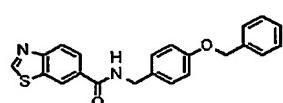
実施例1



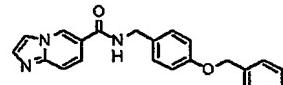
実施例4



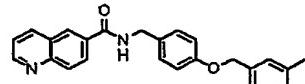
実施例7



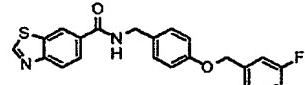
実施例10



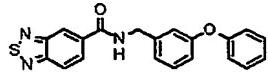
実施例13



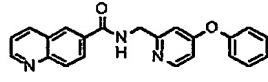
実施例16



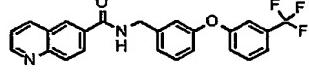
実施例19



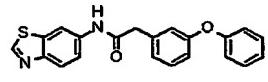
実施例22



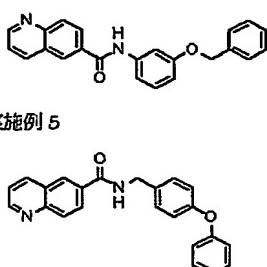
実施例25



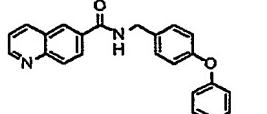
実施例28



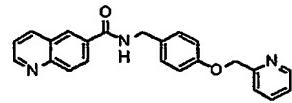
実施例2



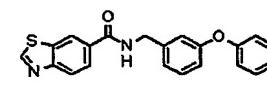
実施例5



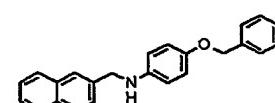
実施例8



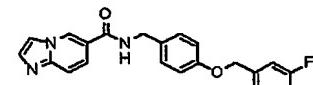
実施例11



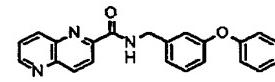
実施例14



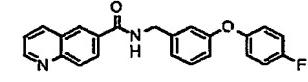
実施例17



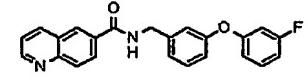
実施例20



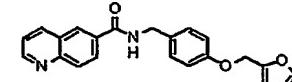
実施例23



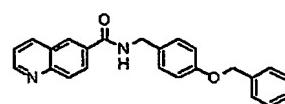
実施例26



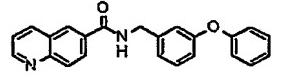
実施例29



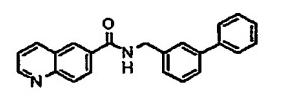
実施例3



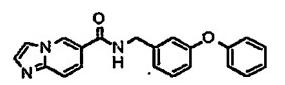
実施例6



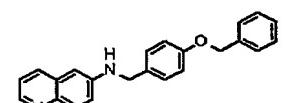
実施例9



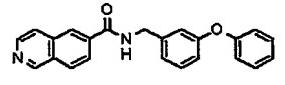
実施例12



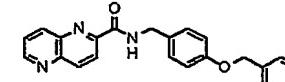
実施例15



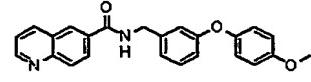
実施例18



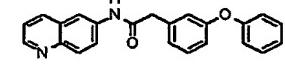
実施例21



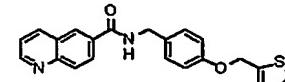
実施例24



実施例27



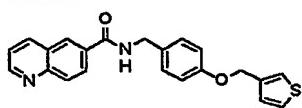
実施例30



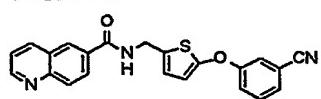
【0811】

【表12】

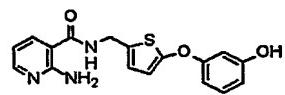
実施例31



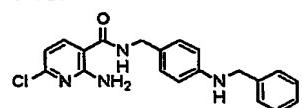
実施例34



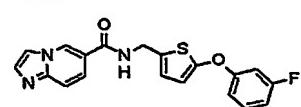
実施例37



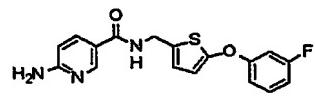
実施例40



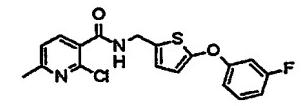
実施例43



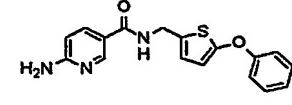
実施例46



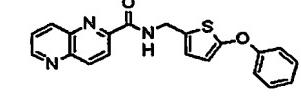
実施例49



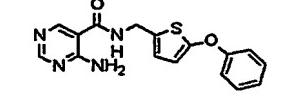
実施例52



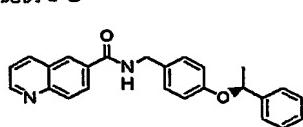
実施例55



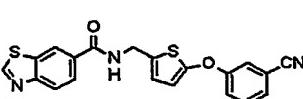
実施例58



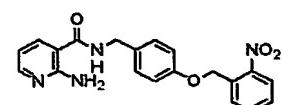
実施例32



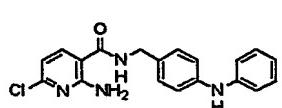
実施例35



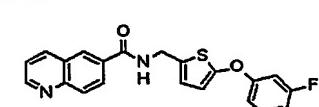
実施例38



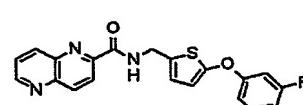
実施例41



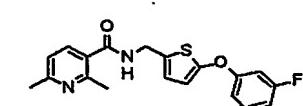
実施例44



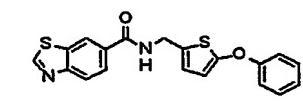
実施例47



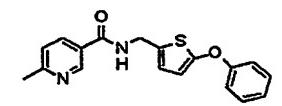
実施例50



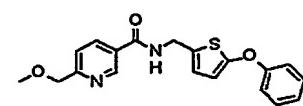
実施例53



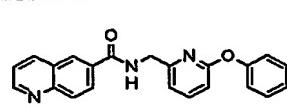
実施例56



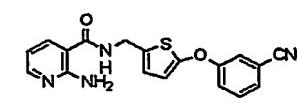
実施例59



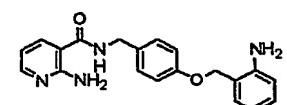
実施例33



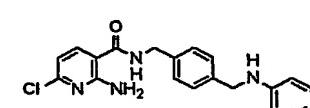
実施例36



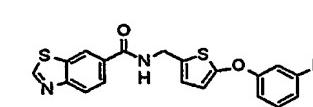
実施例39



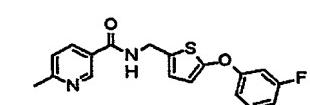
実施例42



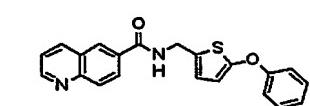
実施例45



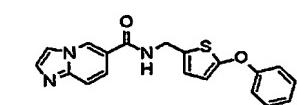
実施例48



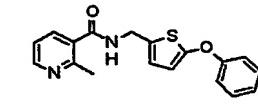
実施例51



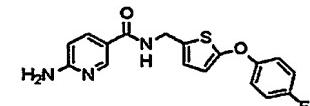
実施例54



実施例57



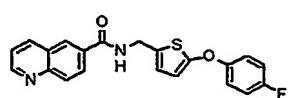
実施例60



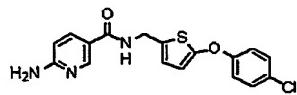
【0812】

【表13】

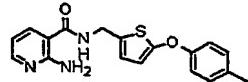
実施例61



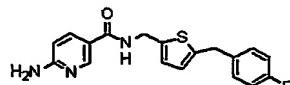
実施例64



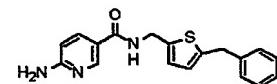
実施例67



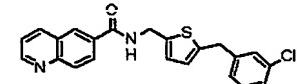
実施例70



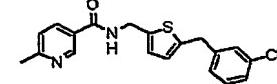
実施例73



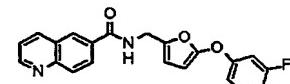
実施例76



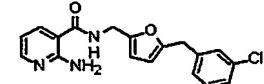
実施例79



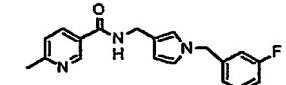
実施例82



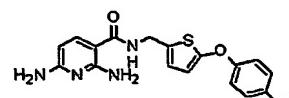
実施例85



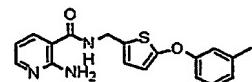
実施例88



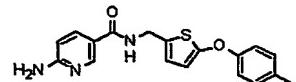
実施例62



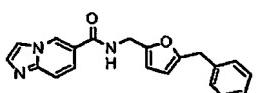
実施例65



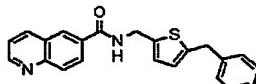
実施例68



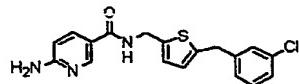
実施例71



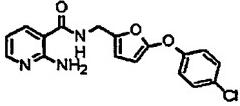
実施例74



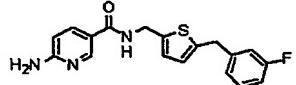
実施例77



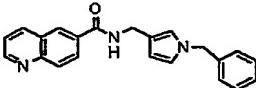
実施例80



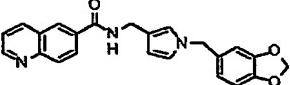
実施例83



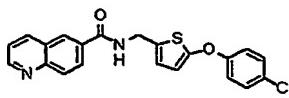
実施例86



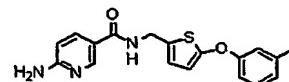
実施例89



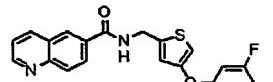
実施例63



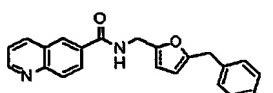
実施例66



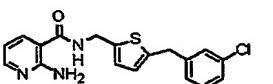
実施例69



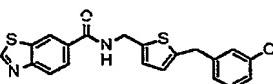
実施例72



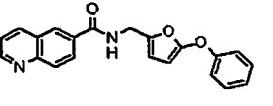
実施例75



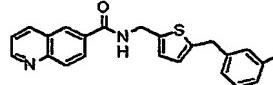
実施例78



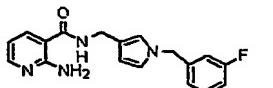
実施例81



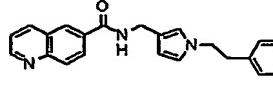
実施例84



実施例87



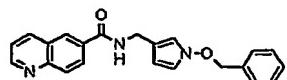
実施例90



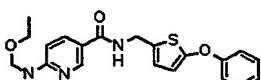
【0813】

【表14】

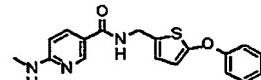
実施例9 1



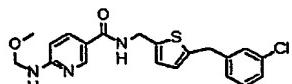
実施例9 2



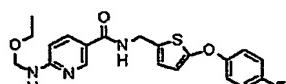
実施例9 3



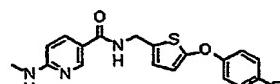
実施例9 4



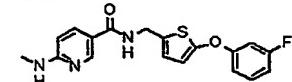
実施例9 5



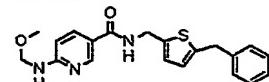
実施例9 6



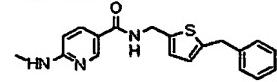
実施例9 7



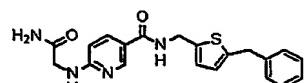
実施例9 8



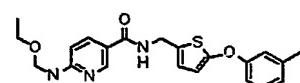
実施例9 9



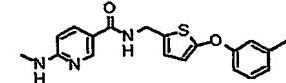
実施例100



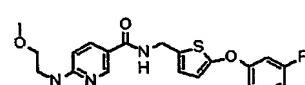
実施例101



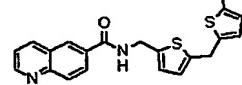
実施例102



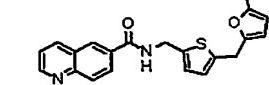
実施例103



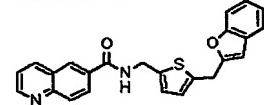
実施例104



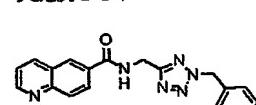
実施例105



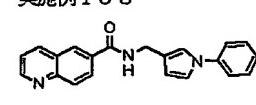
実施例106



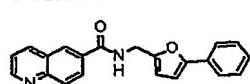
実施例107



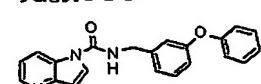
実施例108



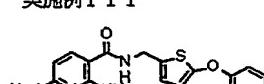
実施例109



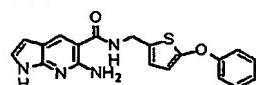
実施例110



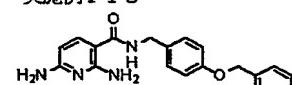
実施例111



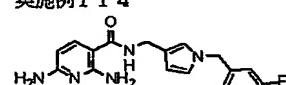
実施例112



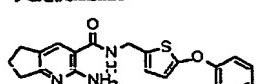
実施例113



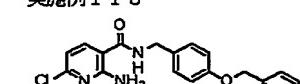
実施例114



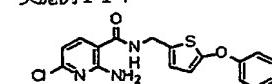
実施例115



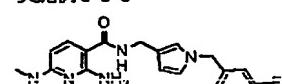
実施例116



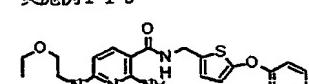
実施例117



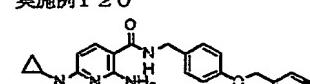
実施例118



実施例119



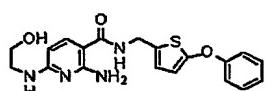
実施例120



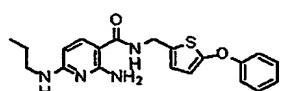
【0814】

【表15】

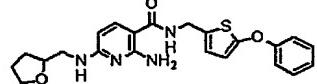
実施例121



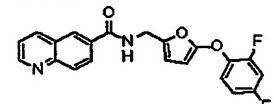
実施例124



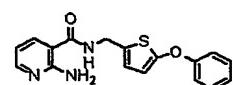
実施例127



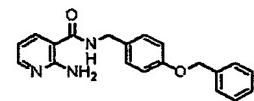
実施例130



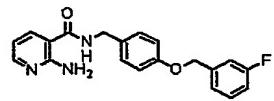
実施例133



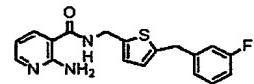
実施例136



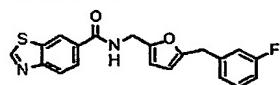
実施例139



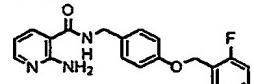
実施例142



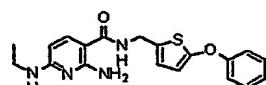
実施例145



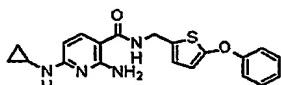
実施例148



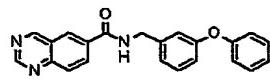
実施例122



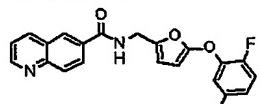
実施例125



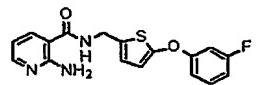
実施例128



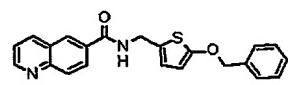
実施例131



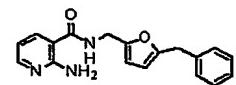
実施例134



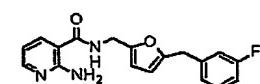
実施例137



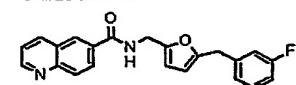
実施例140



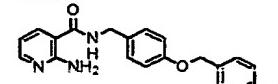
実施例143



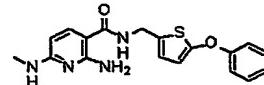
実施例146



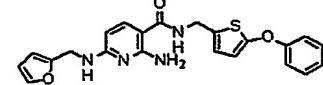
実施例149



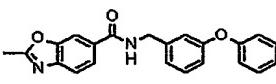
実施例123



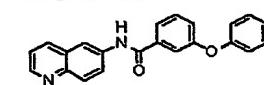
実施例126



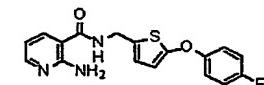
実施例129



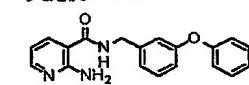
実施例132



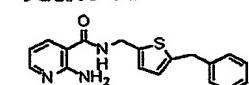
実施例135



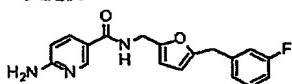
実施例138



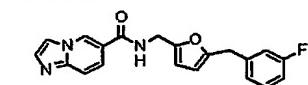
実施例141



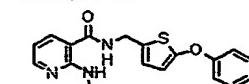
実施例144



実施例147



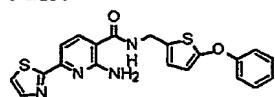
実施例150



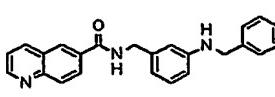
【0815】

【表16】

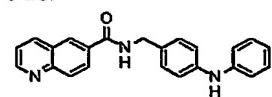
実施例151



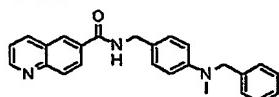
実施例152



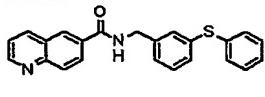
実施例153



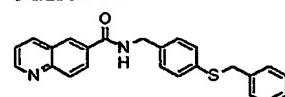
実施例154



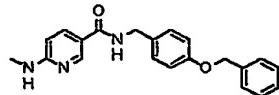
実施例155



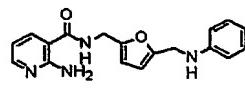
実施例156



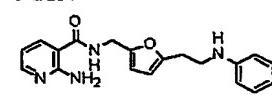
実施例157



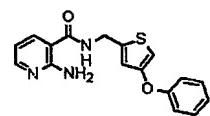
実施例158



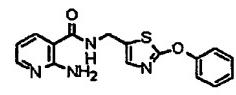
実施例159



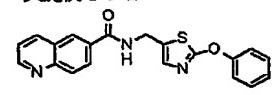
実施例160



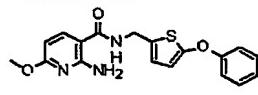
実施例161



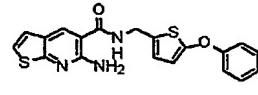
実施例162



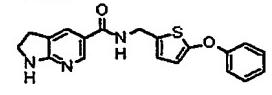
実施例163



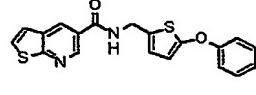
実施例164



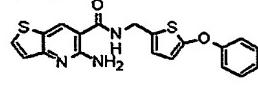
実施例165



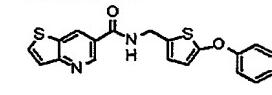
実施例166



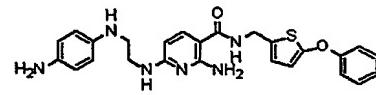
実施例167



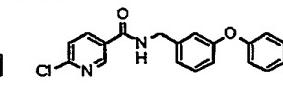
実施例168



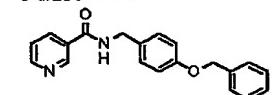
実施例169



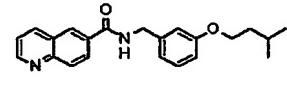
実施例170



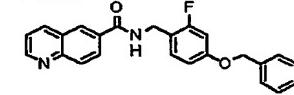
実施例171



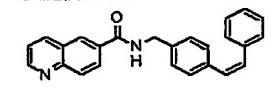
実施例172



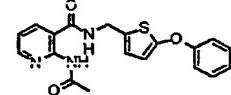
実施例173



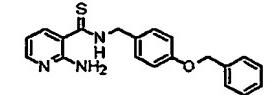
実施例174



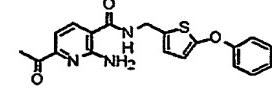
実施例175



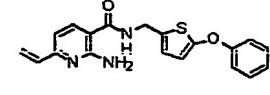
実施例176



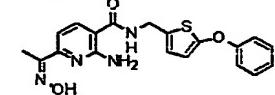
実施例177



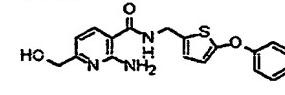
実施例178



実施例179

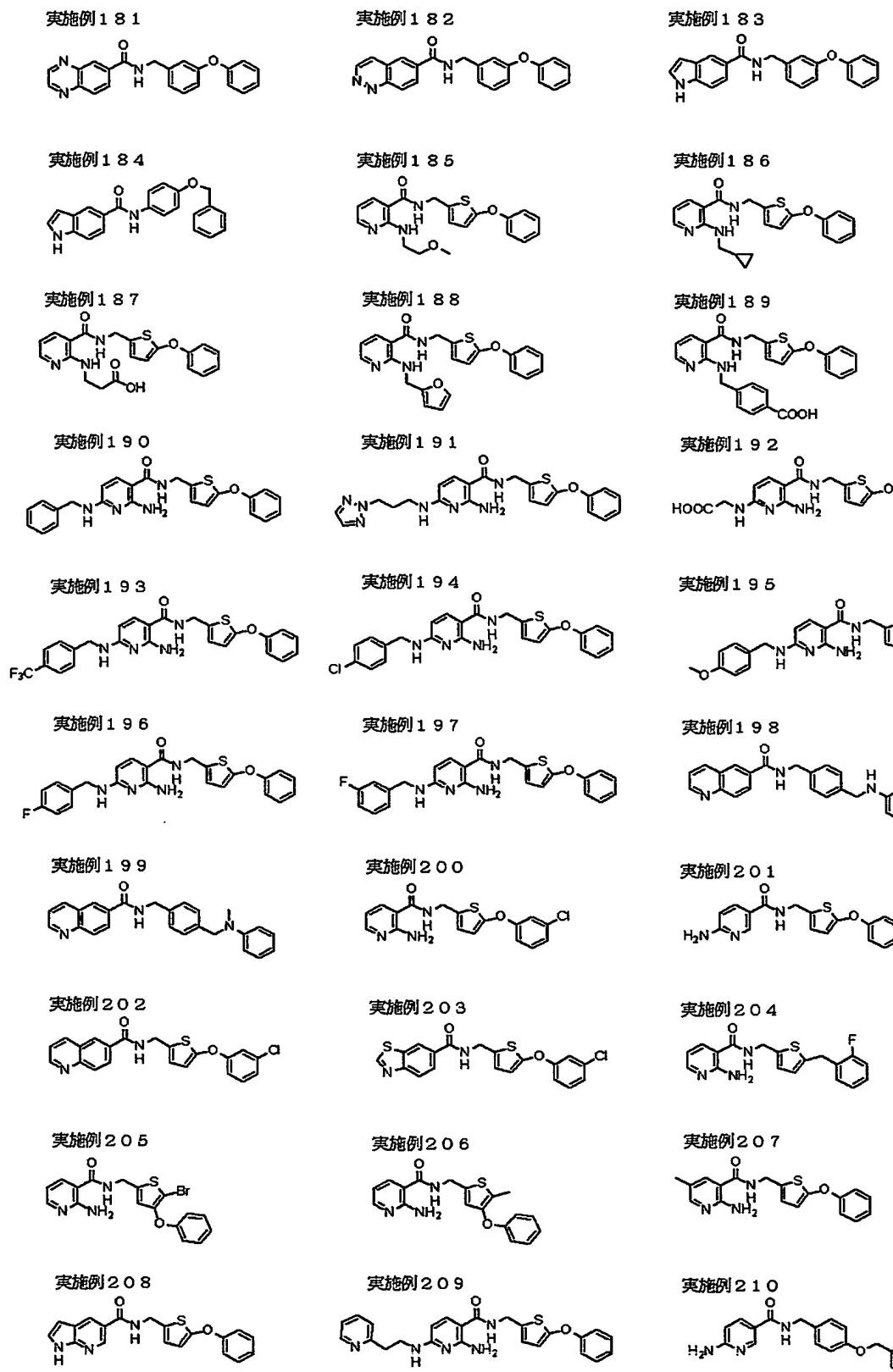


実施例180



【0816】

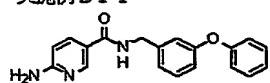
【表17】



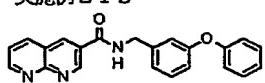
【0817】

【表18】

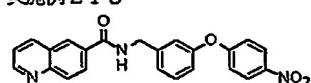
実施例211



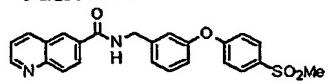
実施例212



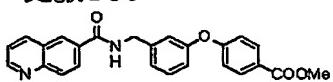
実施例213



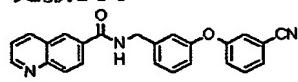
実施例214



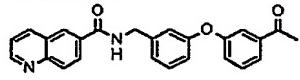
実施例215



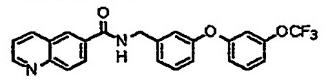
実施例216



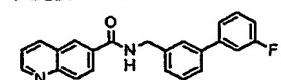
実施例217



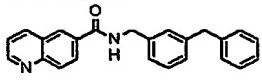
実施例218



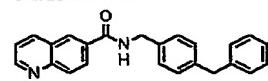
実施例219



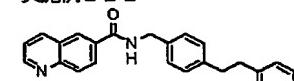
実施例220



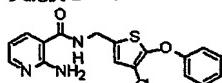
実施例221



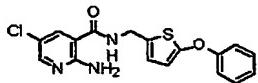
実施例222



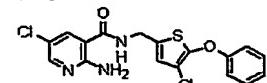
実施例223



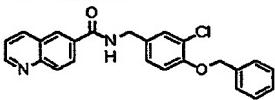
実施例224



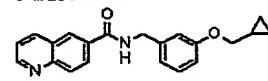
実施例225



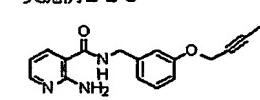
実施例226



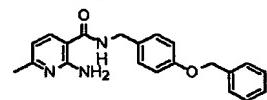
実施例227



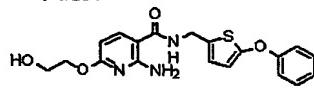
実施例228



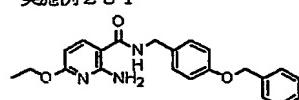
実施例229



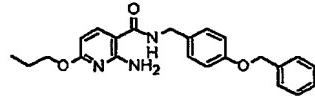
実施例230



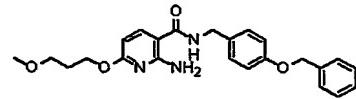
実施例231



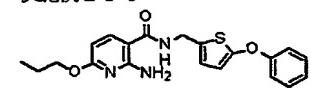
実施例232



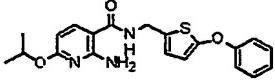
実施例233



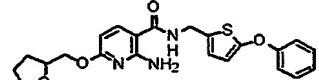
実施例234



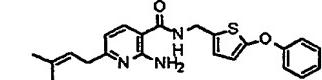
実施例235



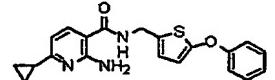
実施例236



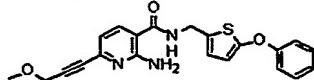
実施例237



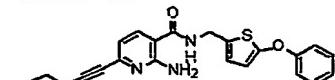
実施例238



実施例239

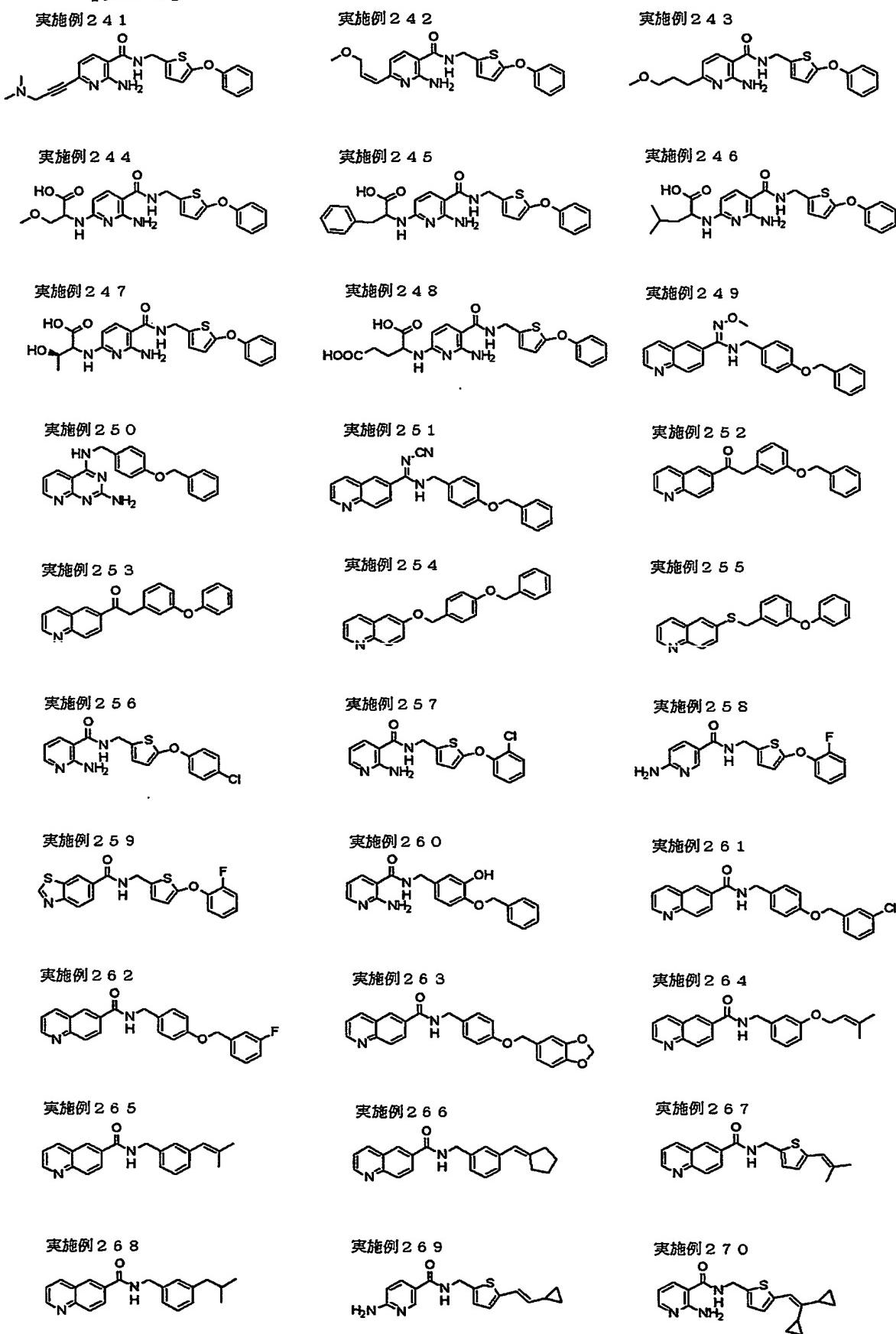


実施例240

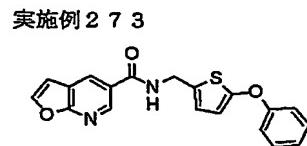
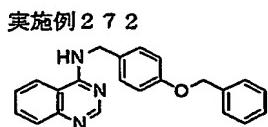
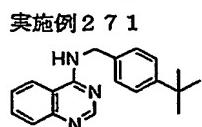


【0818】

【表19】

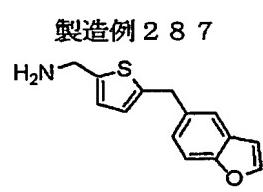
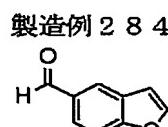
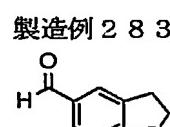
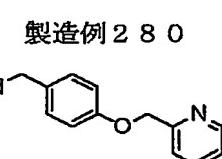
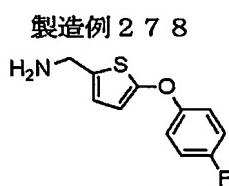
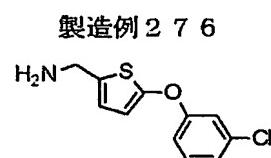
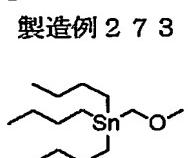
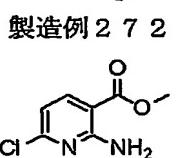


【表 20】



【0820】

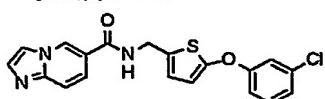
【表 21】



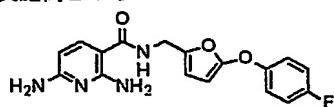
【0821】

【表22】

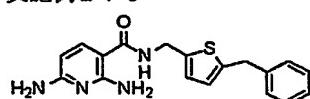
実施例274



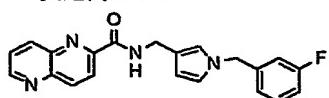
実施例275



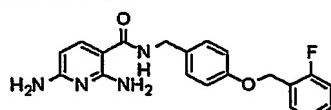
実施例276



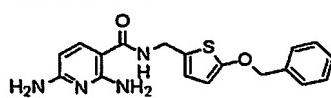
実施例277



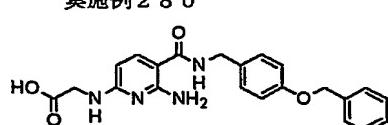
実施例278



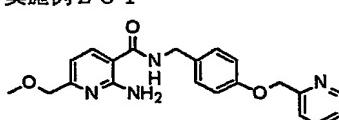
実施例279



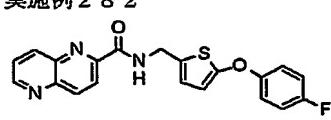
実施例280



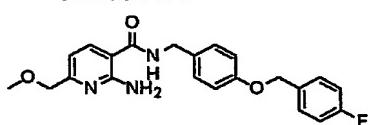
実施例281



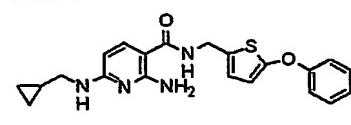
実施例282



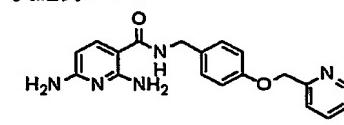
実施例283



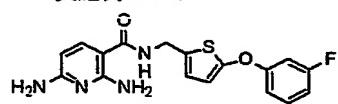
実施例284



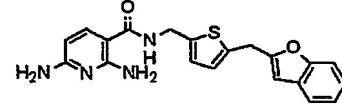
実施例285



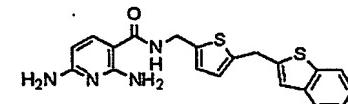
実施例286



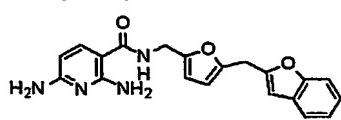
実施例287



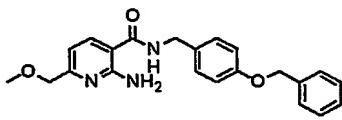
実施例288



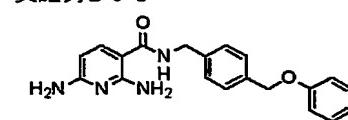
実施例289



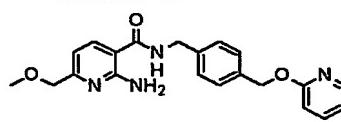
実施例290



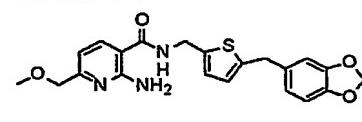
実施例291



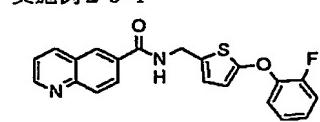
実施例292



実施例293

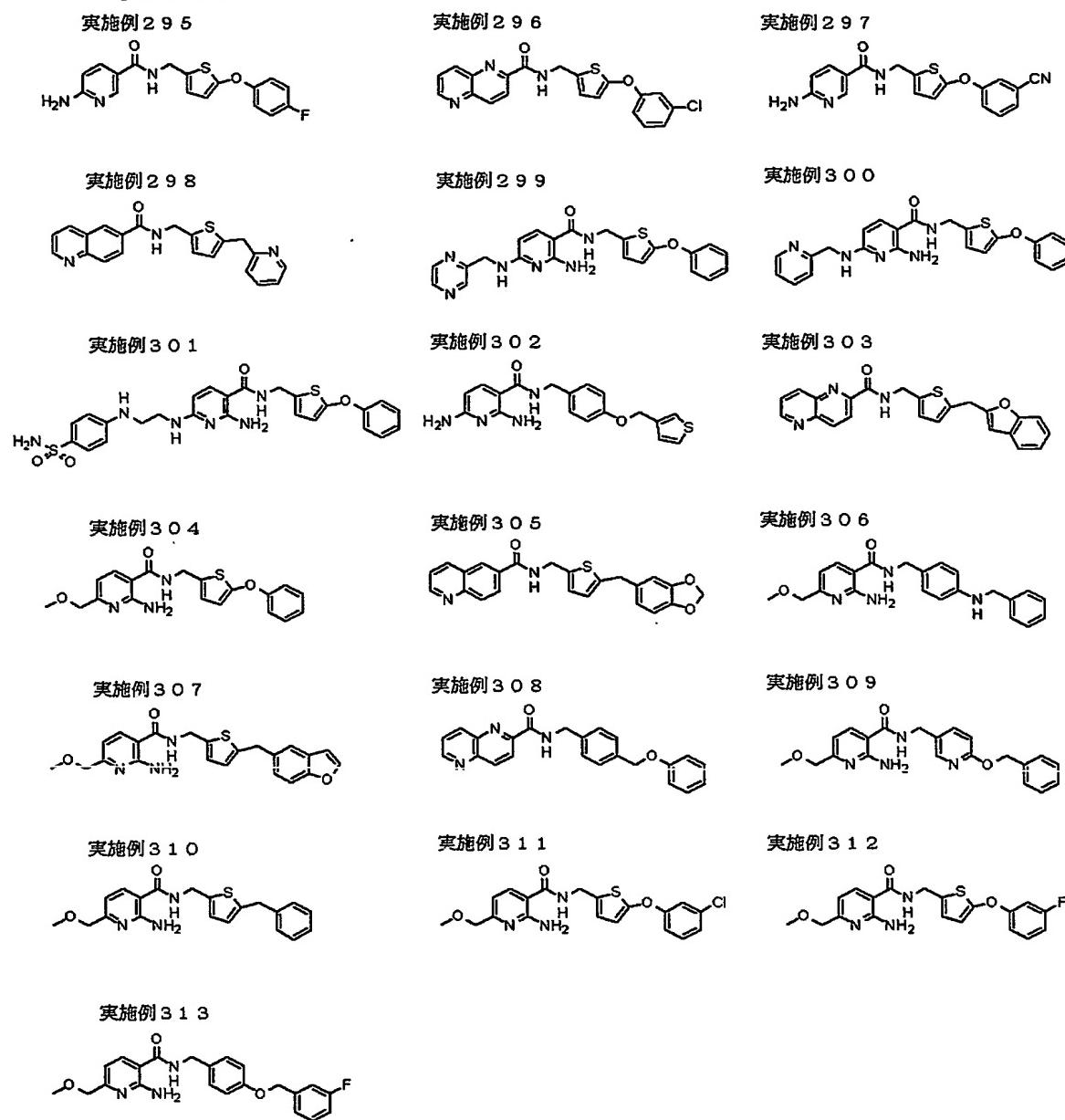


実施例294



【0822】

【表23】



## 【産業上の利用可能性】

## 【0823】

本発明に係るヘテロ環化合物（I）もしくはその塩またはそれらの水和物は、1) 細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、さらに、2) 物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防または治療剤として極めて有用である。

## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> エーザイ株式会社

<120> ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤

<130> EP03EE0901

<160> 8

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 1

cccggtatcct gtttgcagca tgagacttgc ata

33

<210> 2

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 2

cccgcgcccc cttccaattc gaaaacccitc cccagagcag cc

42

<210> 3

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 3

ggttcgaaggc cgcaaaaaca gaacaacaaa tt

32

<210> 4

<211> 32  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 4  
ggtctagatt gcagttttc aagaatgcgc ca 32

<210> 5  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 5  
ccctctagaa ctgacggta aatccaagct act 33

<210> 6  
<211> 32  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 6  
ggaagcttt ataacaacat agcggcagca ga 32

<210> 7  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 7  
ccgcggccg cttgatagta agcttgcttg ggccgcatca tgtaatta 48

<210> 8  
<211> 33  
<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 8

cccggtacca aattaaagcc ttcgagcctc cca

33

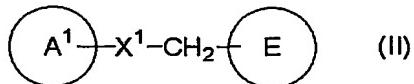
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 優れた抗真菌剤を提供する。

【解決手段】 式

【化1】



〔式中、A<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい3-ピリジル基、置換基を有していてもよいキノリル基等を意味する；X<sup>1</sup>は、式-NH-C(=O)-で表される基または式-C(=O)-NH-で表される基等を意味する；Eはフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基またはピラゾリル基を意味する；ただし、A<sup>1</sup>は、置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、置換基を1または2個有する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【選択図】 なし

特願 2004-068186

出願人履歴情報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏 名

エーザイ株式会社